

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Chemotherapieinduzierte Alopezie: Untersuchungen zu Haarwachstum, Haardichte, Haardurchmesser, Haarform, Trichodynie und Hautzufriedenheit an Frauen mit Mammakarzinom unter antineoplastischer Therapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Lindner
aus Schweinfurt

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi
2. Prof. Dr. med. Dr. h. c. S.-D. Costa
3. Prof. Dr. med. R. Betz

Datum der Promotion: 01.02.2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung in die Thematik	1
1.2	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	2
1.3	Haare und Haarwachstum	3
1.3.1	Haarmorphologie	3
1.3.2	Der Haarwachstumszyklus	4
1.3.3	Weitere trichologische Parameter	6
1.4	Antineoplastische Therapie des Mammakarzinoms	7
1.4.1	Chemotherapie	10
1.4.2	Endokrine Therapie	13
1.5	Antineoplastische Therapie und Haarveränderungen	15
1.5.1	Haarveränderungen unter Chemotherapie	15
1.5.2	Haarveränderungen unter Tamoxifentherapie	18
2	Material und Methoden	21
2.1	Studiendesign	21
2.1.1	Probandenkollektiv	21
2.1.2	Probandenrekrutierung	23
2.1.3	Ablauf der Studie	23
2.1.4	Durchführungsstandards	25
2.2	TrichoScan	25
2.2.1	Messparameter des TrichoScan	26
2.2.2	Verbrauchsmaterial und Geräte für das TrichoScan	26
2.2.3	Durchführung des TrichoScan	27
2.3	Optische Kohärenztomographie	29
2.3.1	Messparameter der Optischen Kohärenztomographie	30
2.3.2	Verbrauchsmaterial und Geräte für die Optische Kohärenztomographie	31
2.3.3	Durchführung der Optischen Kohärenztomographie	31
2.4	Übersichtsfoto der Kopfhaare	32
2.4.1	Aufnahme der Übersichtsfotos der Kopfhaare	32
2.5	Trichodynamie-Tagebuch	32
2.5.1	Führen des Trichodynamie-Tagebuches	33
2.6	Fragebogen zur Hautzufriedenheit	33
2.6.1	Ausfüllen des Fragebogens zur Hautzufriedenheit	34

Inhaltsverzeichnis

2.7	Statistik	34
2.7.1	Studienziele und Endpunkte	34
2.7.2	Fallzahlplanung	35
2.7.3	Statistische Auswertung	35
3	Ergebnisse	37
3.1	Probandenkollektiv	37
3.1.1	Probandenrekrutierung und Studienablauf	37
3.1.2	Probandeneigenschaften	37
3.1.3	Tumoreigenschaften	41
3.1.4	Therapieschemata	42
3.2	TrichoScan	43
3.2.1	Telogenhaaranteil	43
3.2.2	Anagenhaaranteil	45
3.2.3	Haardichte	46
3.3	Optische Kohärenztomographie	47
3.3.1	Haardurchmesser	47
3.3.2	Haarform	49
3.4	Übersichtsfotos der Kopfhaare	51
3.4.1	Chemotherapiegruppe	51
3.4.2	Tamoxifengruppe	54
3.5	Trichodynie-Tagebuch	54
3.5.1	Teilnahme	54
3.5.2	Chemotherapiegruppe	55
3.5.3	Tamoxifengruppe	58
3.5.4	Vergleich der Therapiegruppen	60
3.5.5	Korrelation von Trichodynie und Telogenhaarraten	60
3.6	Fragebogen zur Hautzufriedenheit	61
3.6.1	Teilnahme	61
3.6.2	Ergebnisse	62
4	Diskussion	65
4.1	Haarveränderungen unter antineoplastischer Therapie	67
4.1.1	Haarveränderungen in TrichoScan und Übersichtsfotografie	67
4.1.2	Haarveränderungen in der Optischen Kohärenztomographie	76
4.2	Trichodynie unter antineoplastischer Therapie	80
4.3	Lebensqualität bei Haarveränderungen unter antineoplastischer Therapie	86
5	Zusammenfassung	93
	Literaturverzeichnis	108
	Abkürzungsverzeichnis	109
	Abbildungsverzeichnis	113

Tabellenverzeichnis	115
Erklärung	117
Lebenslauf	119
Publikationsliste	121
Danksagung	123
A Anhang	125
A.1 Trichodynie-Tagebuch	126
A.2 Fragebogen zur Hautzufriedenheit	134

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Das Mammakarzinom stellt die häufigste Krebserkrankung der Frau dar [1]. Bei steigender Inzidenz werden in vielen Ländern sinkende Mortalitätsraten registriert [2–4]. Den Rückgang der Sterblichkeit glaubte man lange Zeit vor allem auf die Einführung des Mammographiescreenings zurückführen zu können [4–6]. Jüngere Studien zeigen jedoch, dass eine Prognoseverbesserung nicht so sehr durch das Mammographiescreening, sondern durch ein adäquates Therapiemanagement erreicht wird [7, 8]. Über 90 % der an Brustkrebs erkrankten Frauen erhalten eine adjuvante Therapie [9], darunter Chemotherapie und antihormonelle Medikamente.

Die antineoplastische Therapie des Mammakarzinoms führt nicht nur zu einer Prognoseverbesserung, sie bringt auch meist zahlreiche Nebenwirkungen mit sich. Nahezu alle Nebenwirkungen, die eine Chemotherapie begleiten, darunter Übelkeit, Leukopenien, Infektionen, Thrombosen und Xerostomien, sind behandel- oder gar verhinderbar – nicht so die chemotherapiebedingte Alopezie. Seit den siebziger Jahren gab es zahlreiche Versuche, den chemotherapiebedingten Haarausfall mittels mechanischer, physikalischer und pharmakologischer Ansätze zu verhindern [10–16]. Manche dieser Methoden haben sich teilweise als wirksam erwiesen, niemals konnte aber nach evidenzbasierten Kriterien ein Nutzen auch nur einer dieser Präventionsmaßnahmen nachgewiesen werden [17]. Von den eine Chemotherapie begleitenden Nebenwirkungen ist der Haarverlust damit die einzige noch immer nicht beherrschbare. Sie stellt jedoch eine der gefürchtetsten und traumatisierendsten Begleiterscheinungen einer Zytostatikatherapie dar [18]. In bis zu 8 % führt die Angst vor einem Haarverlust sogar dazu, dass Patienten eine Chemotherapie ablehnen [12].

Der Mangel an effektiven Methoden zur Verhinderung des Haarausfalls bei zytostatischer Therapie wie auch die Tatsache, dass der Haarverlust große psychosoziale und emotionale Leiden mit sich bringen und zur Ablehnung einer prognoseverbessernden Therapie führen kann, weisen darauf hin, dass auf dem Gebiet der chemotherapiebedingten Alopezie (CIA) und ihrer Prävention ein erheblicher Forschungsbedarf besteht.

1.2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

In der Literatur sind Ablauf und psychische Auswirkungen des Haarausfalls bereits häufig beschrieben worden [12, 19–23]. Daneben sind zahlreiche Tierexperimente veröffentlicht, die die Reaktionen von Haarfollikeln auf Antineoplastika bzw. Möglichkeiten, den Haarausfall zu verhindern, untersuchen [16, 24]. Es fehlt jedoch an klinischen Studien, die die Beobachtungen kontrolliert untersuchen und mit quantitativen Daten untermauern bzw. die Ergebnisse experimenteller Studien auf die Situation am Menschen übertragen. Auch im Hinblick auf die Entwicklung von Verfahren, die einen chemotherapiebedingten Haarausfall verhindern oder therapieren können, ist das Verständnis der zugrunde liegenden pathologischen Mechanismen unabdingbar.

Ziel dieser prospektiven Studie ist es, anhand eines umfassenden Spektrums an Messparametern Veränderungen von Haarwachstum und anderen Haareigenschaften unter antineoplastischer Therapie quantitativ zu erfassen und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität nachzuweisen.

Nicht nur chemotherapiebedingte, sondern auch durch eine Tamoxifentherapie hervorgerufene Haarveränderungen sollen untersucht und miteinander verglichen werden. Nach Aufteilung in zwei Therapiegruppen (Tamoxifen-, Chemotherapiegruppe) soll an den Studienteilnehmerinnen untersucht werden, wie sich Haardichte, Haarwachstumsphasen, Haardurchmesser und -form im Therapieverlauf ändern. Um beurteilen zu können, ob durch die Therapie bleibende Veränderungen eingetreten sind, wird eine letzte Untersuchung der genannten Parameter außerdem nach Chemotherapieende stattfinden.

Da in den unterschiedlichen Studiengruppen verschiedene Haarausfallsarten erwartet werden, ist bei diesen Untersuchungen auch auf die Lokalisation der Haarfollikel zu achten: Durch antihormonelle Medikation hervorgerufene Haarveränderungen ähneln der androgenetischen Alopezie und treten vorwiegend bitemporal und frontoparietal auf [25, 26], der chemotherapiebedingte Haarausfall betrifft meist das gesamte Kapillitium [12]. Daher wird bei jeder Frau sowohl ein frontaler als auch eine okzipitaler Messbereich gewählt.

Die Trichodynie ist eine schmerzhaftes Missempfindung der Kopfhaut, die vor allem im Zusammenhang mit dem Telogeneffluvium und der androgenetischer Alopezie untersucht ist [27–30]. Von Patientenberichten, nicht aber aus der medizinischen Literatur ist bekannt, dass auch die chemotherapiebedingte Alopezie von einer Trichodynie begleitet werden kann. Es stellt sich daher die Aufgabe, zu untersuchen, ob die Trichodynie unter einem chemotherapiebedingten Haarausfall auftritt und sie hinsichtlich ihrer Häufigkeit, ihres Auftretenszeitpunktes, ihrer Dauer, ihrer Stärke sowie ihrer Missempfindungsart zu charakterisieren. Außerdem ist zu prüfen, ob ein durch Tamoxifeneinnahme hervorgerufener Haarausfall ebenfalls mit einer Trichodynie einhergeht.

Inwiefern sich aus den beobachteten Haarveränderungen Auswirkungen auf das Befinden und das Selbstbild der Frauen ergeben, soll mit dem von Kupfer, Niemeier, Brosig, Grolle und Gieler (Forschungsgruppe AG Psychosomatische Dermatologie Gießen) entworfenen Fragebogen zur Hautzufriedenheit evaluiert werden.

Aus ethischen Erwägungen werden ausschließlich nicht invasive Methoden im Studiendesign berücksichtigt. Sowohl etablierte Methoden wie das TrichoScan[®] und der Fragebogen zur Hautzufriedenheit als auch innovative diagnostische Verfahren wie die Optische Kohärenztomographie und ein neu entwickeltes Trichodynamie-Tagebuch sollen verwendet werden und zur Beantwortung der Fragestellungen beitragen.

1.3 Haare und Haarwachstum

1.3.1 Haarmorphologie

Haare finden sich mit Ausnahme weniger Stellen am gesamten Körper [31]. Sie setzen sich aus dem Haarschaft und dessen Fertigungsapparat, dem Haarfollikel, zusammen. Abhängig von Struktur, Größe, Aufbau sowie Auftretenszeitpunkt und Körperstelle unterscheidet man verschiedene Haar- und Haarfollikeltypen: Lanugo-, Vellus-, Intermediär- und Terminalhaarfollikel [32]. Am Kapillitium sind hauptsächlich Terminalhaare vertreten.

Der Haarschaft des menschlichen Terminalhaares besteht aus drei konzentrisch geordneten Schichten. Dies sind, von außen nach innen, Schuppenschicht (Kutikula), Rinde (Kortex) und Mark (Medulla) [31]. Produziert wird der Haarschaft im Haarfollikel (HF). Dieser stellt ein kleines, komplexes und selbstständiges Organ dar, das aus mesenchymalen und epithelialen Zellen zusammengesetzt ist. Auch der HF weist die konzentrische Struktur des Haarschaftes auf. Zusätzlich werden die Schichten des HF von der inneren (IWS) und äußeren Wurzelscheide (ÄWS) umgeben. Die IWS besteht aus drei Schichten, der Henle-, der Huxley-Schicht und der Kutikula. Durch ihre frühzeitige Aushärtung bildet die IWS einen Kanal, durch den die Haarmatrixzellen nach oben wandern und ihre Form erhalten. In longitudinaler Richtung kann der HF funktionell in zwei Abschnitte untergliedert werden (vgl. Abbildung 1.1): Der obere Anteil bleibt über die verschiedenen Zyklusphasen hinweg weitgehend unverändert, der untere Teil des HF verlängert und verkürzt sich in Abhängigkeit von den verschiedenen Zyklusphasen (s. u.) [34]. Beschrieben ist im Folgenden der Aufbau des HF in der Anagenphase. Der permanente Anteil des HF besteht in longitudinaler Richtung aus Infundibulum, Isthmus und proximaler Follikelregion. Das Infundibulum erstreckt sich vom Follikelostium an der Hautoberfläche bis zur Einmündung der Talgdrüse. Der obere Teil, das Acroinfundibulum, wird gesäumt von intakter Epidermis, also von Stratum corneum und Stratum granulosum. Die epitheliale Differenzierung geht Richtung unteres Infundibulum, Infracroinfundibulum genannt, verloren. Der Isthmus reicht von der Talgdrüsenmündung bis zu der Insertion des Musculus arrector pili am Haarwulst [33]. Die Haarwulstregion sitzt in der ÄWS und stellt das Reservoir für epitheliale und neuroektodermale Stammzellen wie auch eine Reihe unreifer Zellen dar. Unterhalb der Haarwulstregion beginnt der transiente Anteil des HF: Die proximale Follikelregion wird in suprabulbäre Region und Bulbus unterteilt. Der Haarbulbus enthält die Haarmatrix, deren Keratinozyten mit ihrer Proliferationsaktivität für

1 Einleitung

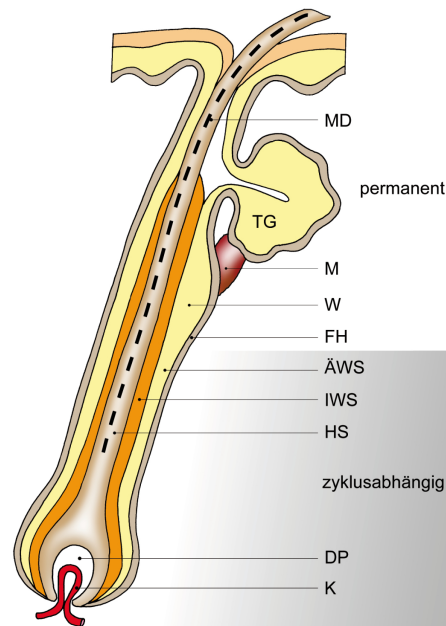


Abbildung 1.1: Aufbau des anagenen Terminalhaarfollikels im Längsschnitt. Unterhalb von Wulstregion (W) und Musculus arrector pili (M) beginnt der transiente Teil des Haarfollikels (HF). Die oberhalb davon gelegenen HF-Anteile verändern sich während des Haarzyklus nicht. MD = Medulla, TG = Talgdrüse, FH = Bindegewebescheide, ÄWS = äußere Wurzelscheide, IWS = innere Wurzelscheide, HS = Haarschaft, DP = dermale Papille, K = Kapillare. Abgewandelte Grafik nach [33].

das Haarwachstum verantwortlich sind [34]. Die Haarmatrix umgibt vollständig und kapfenartig die dermale Papille (DP), die aus einer ovalen Ansammlung von Fibroblasten besteht. Die Ernährung von DP und Matrix wird über eine Kapillarschleife, die sich innerhalb der DP befindet, sichergestellt.

1.3.2 Der Haarwachstumszyklus

Der Haarfollikel ist ein sich fortlaufend und vollständig erneuerndes System. Phasenhaft durchläuft er Zyklen, die ihn von Wachstum (*Anagenphase*) über Rückbildung (*Katagenphase*), Ruhen (*Telogenphase*) und Ausfallen (*Exogenphase*) bis zum erneuten Wachsen führen (vgl. Abbildung 1.2) [35].

Die Anagenphase ist die aktive Wachstumsetappe des Haares. Metabolisch aktive Follikelzellen teilen sich und produzieren Zellmaterial, das sich innerhalb des von der IWS gebildeten Kanals von unten Richtung Epidermis schiebt und den Haarschaft bildet [33].

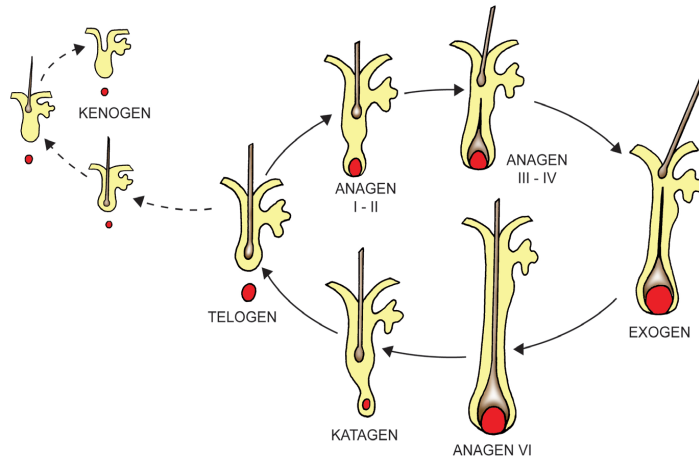


Abbildung 1.2: Die Haarwachstumsphasen im Haarwachstumszyklus, modifiziert nach [33]. Eine Beschreibung der einzelnen Phasen findet sich im Text.

Pro Tag entstehen auf diese Art 0,3 bis 0,5 mm Haarschaftlänge, woraus sich ein Wachstum von etwa einem Zentimeter im Monat ergibt. Die Dauer des Anagens ist genetisch determiniert und variiert in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation des Haarfollikels (vgl. Tabelle 1.1) [33]. Menschliches Kopfhhaar verbleibt circa zwei bis sechs Jahre in der Wachstumsphase [35].

Der charakteristische Vorgang der darauffolgenden Katagenphase ist die Organinvolution, der zahlreiche, zeitlich fein abgestimmte Apoptosen der Follikelkeratinozyten zugrunde liegen [33]. In Folge des programmierten Zelltods kondensieren die unteren Anteile des HF, das heißt proximale Follikelregion und Isthmus, und kommen auf Höhe der Wulstregion zu liegen. Die Follikellänge, die man von der dermalen Papille bis zur Epidermis misst, ist damit im Katagen auf etwa $\frac{2}{3}$ der vorherigen Länge geschrumpft. Die Rückbildung des HF geht mit einem Stopp von Produktion und Transport von Pigmenten einher [36]. Dies ist der Grund, weshalb der zu diesem Zeitpunkt produzierte Haaranteil weiß bleibt [36]. Gleichzeitig regulieren sich die Proteinproduktion und die mitotische Aktivität des HF herunter und stoppen dann gänzlich. Dennoch differenzieren sich und migrieren die Zellen im oberen Teil der Wulstregion, die zu diesem Zeitpunkt schon teilweise differenziert sind, weiter. Da die Produktion von Zellen der Medulla und der Kutikel bereits sistiert, besteht der zuletzt gebildete Teil des Haares nur aus Zellen des Cortex. Das Katagen dauert bei menschlichem Haupthaar ein bis zwei Wochen an [32].

1 Einleitung

Es schließt sich die Telogenphase an. Der telogene HF ist auf die Hälfte der Ursprungslänge zurückgegangen und weitgehend, aber nicht vollständig stoffwechsellinaktiv [33]. Zwar gibt es keine nennenswerte Synthese von DNA, RNA oder von für das Anagen typischen Proteinen wie Trichohyalin, jedoch wird weiterhin die Bildung von Keratin 14 vorangetrieben [37]. Das Telogen ist damit keine vollkommene Ruhephase. Der an seinem unteren Pol keulenförmig aufgetriebene telogene Haarschaft verbleibt teilweise noch über Monate im Follikelkanal, kann jedoch leicht epiliert werden.

Nach Ende der Telogenphase kann der HF erneut in die Anagenphase eintreten. Auf das Telogen kann andererseits auch das Kenogen folgen [33]. Typisch für diese Phase ist das Phänomen des *leeren Haarfollikels*, das aus einem verfrühten Ausfall des Haares ohne promptes Nachwachsen eines neuen Haares resultiert. Eine weitere mögliche Zyklusphase ist das Exogen, in welcher der Haarschaft aktiv ausgestoßen wird [33].

Die Dauer der einzelnen Phasen des Haarzyklus ist beim Menschen abhängig von Körperregion und Haartyp (vgl. Tabelle 1.1) [33]. Für das Haarwachstum ist der Haarwachstumszyklus insofern von zentraler Bedeutung, als die zeitliche Dauer der Phasen die Wachstumsaktivität des Haares festlegt. In der Regel befinden sich 85 % der Haupthaare des Menschen im Anagen, circa 12 % im Telogen und nur wenige Prozent im Katagen.

Die sich immer wiederholenden Phasen des Zyklus verlaufen bei den einzelnen Haarfollikeln asynchron-zyklisch, das heißt zeitlich unabhängig von den benachbarten Follikeln [39]. Üblicherweise ist der physiologische Haarausfall dadurch weitgehend konstant. Ex- und intrinsische Faktoren können jedoch einen schnelleren Übertritt der Haarfollikel von Anagen in Katagen/Telogen hervorrufen und auch anderweitig in den Haarwachstumszyklus eingreifen. Solche Triggerfaktoren sind unter anderen Hormone, Wachstumsfaktoren, Neuropeptide, Zytokine, Traumata, Jahreszeiten, Ernährungsgewohnheiten und Medikamente [37, 40].

1.3.3 Weitere trichologische Parameter

Der Haardurchmesser variiert in Abhängigkeit von Haartyp, ethnischer Zugehörigkeit und Haarfarbe (vgl. Tabelle 1.2) [33]. Auch die Haardichte ist unter anderem an Geschlecht

Tabelle 1.1: Dauer der verschiedenen Haarzyklusphasen nach Körperregionen [38].

Haarlokalisierung	Dauer der Anagenphase	Dauer der Telogenphase
Kapillitium	2–6 Jahre	12 Wochen
Augenbrauen	10 Wochen	12–36 Wochen
Wimpern	15–22 Wochen	nicht bekannt
Arme	6–12 Wochen	7–13 Wochen
Beine	19–26 Wochen	13–34 Wochen

1.4 Antineoplastische Therapie des Mammakarzinoms

und Ethnizität gekoppelt [33]. Als normal für die Kopfhaut erwachsener Kaukasier werden von Loussouarn et al. Haardichten von $226 \pm 73/\text{cm}^2$ ($\bar{x} \pm SD$) angegeben [41]. Der Mittelwert für Frauen liegt mit durchschnittlich $242 \pm 77/\text{cm}^2$ signifikant über dem für Männer, der mit $211 \pm 65/\text{cm}^2$ angeführt wird [41]. Okzipital beträgt die Haardichte kaukasischer Frauen $250 \pm 49/\text{cm}^2$, am Vertex durchschnittlich $308 \pm 68/\text{cm}^2$ [41].

Tabelle 1.2: Durchmesser und Dichte verschiedener Haartypen nach ethnischer Zugehörigkeit, modifiziert nach [33, 41]. Die angegebenen Haardichten sind frauen-spezifisch und über die gesamte Kopfhaut gemittelt.

Haartyp	Ethnizität	Haarfarbe	Durchmesser, Bereich	Dichte, $\bar{x} \pm SD$
Terminal	kaukasisch	blond	40–80 μm	$242 \pm 77/\text{cm}^2$
		braun/schwarz	50–90 μm	
		rot	50–90 μm	
	afrikanisch		60–100 μm	$163 \pm 51/\text{cm}^2$
	asiatisch		80–120 μm	$178 \pm 57/\text{cm}^2$
Intermediär			30–60 μm	nicht bekannt
Vellus			< 30 μm	nicht bekannt

1.4 Antineoplastische Therapie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist ein bösartiger, vom Epithel der Drüsenlobuli oder der Milchgänge ausgehender Tumor, der bei Frauen mit etwa einem Viertel aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorentität darstellt [1, 42]. Jährlich erkranken in Deutschland etwa 58 000 Frauen neu an Brustkrebs, der Altersgipfel liegt zwischen 60 und 65 Jahren [2, 42]. Die Inzidenz ist bei fallender, aber hoher Mortalität noch immer steigend [42]. Die 5-Jahresüberlebensrate über alle Stadien liegt bei 84 % [43].

Die Therapieoptionen beim lokal begrenzten Mammakarzinom umfassen Operation, Radio- und Systemtherapie. Unter den adjuvant verabreichten Therapeutika kennt man zum einen Chemotherapeutika und endokrin wirksame Medikamente wie Tamoxifen und Aromatasehemmer. Daneben existieren Antikörper, die gegen Tumorzellen, Wachstumsfaktorrezeptoren oder Onkogenprodukte gerichtet sind, Bisphosphonate sowie Medikamente, die die Tumorangiogenese hemmen. Die konsequente Durchführung systemischer Behandlungsmaßnahmen beeinflusst neben der verbesserten Früherkennung die Überlebensraten beim Mammakarzinom entscheidend [44]. Grundlage der Behandlungsempfehlung an die Patientin ist die qualitätsgesicherte Erhebung der relevanten Risikofaktoren. Auf der Basis von Metaanalysen einzelner internationaler Studien werden anhand einer Kombination der wichtigsten Prognosefaktoren Behandlungsrichtlinien im Rahmen von Expertenpanels aufgestellt [9].

1 Einleitung

Diese neben dem Menopausenstatus sowie dem Wunsch der Patientin für die Therapieentscheidung zu berücksichtigenden Faktoren sind^a [46–48]:

- Tumorgröße (s. Tabelle 1.3),
- Nodalstatus (s. Tabelle 1.3),
- Vorliegen von Metastasen (s. Tabelle 1.3),
- histologisches Grading (s. Tabelle 1.4),
- histologischer Typ,
- Hormonrezeptorstatus (s. Tabelle 1.5),
- HER2/neu-Status (0, 1+, 2+ oder 3+),
- uPA/PAI-1
- Ki-67
- peritumorale lymphovaskuläre Invasion (vorhanden oder nicht gesehen) und
- Alter (< oder \geq 35 Jahre).

Tabelle 1.3: Histopathologische Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach der TNM-Klassifikation, modifiziert nach [49].

pTNM	histopathologische TNM-Klassifikation
pT	Primärtumor
pTX	Primärtumor nicht beurteilbar
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumor $\leq 2,0$ cm in größter Ausdehnung
pT1mic	Mikroinvasion von 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
pT1a	Tumor $\leq 0,5$ cm
pT1b	Tumor 0,6–1,0 cm
pT1c	Tumor 1,1–2,0 cm
pT2	Tumor 2,1–5,0 cm in größter Ausdehnung
pT3	Tumor $> 5,0$ cm in größter Ausdehnung
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pT4a	Ausdehnung auf die Thoraxwand
pT4b	Ödem, Ulzeration, Satellitenmetastasen an der Brusthaut
pT4c	Kriterien 4a + 4b
pT4d	inflammatorisches Karzinom

Fortsetzung auf der nächsten Seite

^aDie hier vorgestellten Prognosefaktoren für das primäre Mammakarzinom haben die Empfehlungsstufen ++ bzw. + in der Version 11.1.0 der Leitlinien der AGO (*Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.*) Kommission Mamma. [45]

1.4 Antineoplastische Therapie des Mammakarzinoms

pTNM	histopathologische TNM-Klassifikation
pN	regionäre Lymphknoten (LK)
pNX	regionäre LK nicht beurteilbar
pN0	keine regionären LK-Metastasen (LKM)
pN1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären LK
pN1mi	Mikrometastasen (0,2–2 mm)
pN1a	Mikrometastasen $\leq 0,2$ cm
pN1b	Metastasen $> 0,2$ cm
pN1c	Metastasen in 1–3 ipsilateralen axillären LK bzw. in ipsilateralen LK entlang der Arteria mammaria interna mit klinisch unauffälligen mikroskopischen Metastasen, die bei der Sentinel-LK-Dissektion entdeckt wurden
pN2	Metastasen in 4–9 ipsilateralen axillären LK oder in klinisch auffälligen ipsilateralen LK entlang der Arteria mammaria interna ohne axilläre LKM
pN2a	Metastasen in 4–9 ipsilateralen axillären LK (mindestens eine > 2 mm)
pN2b	Metastasen in klinisch auffälligen ipsilateralen LK entlang der Arteria mammaria interna ohne axilläre LKM
pN3	Metastasen in LK entlang der Arteria mammaria interna
pN3a	Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären LK (mindestens eine davon > 2 mm) oder in ipsilateralen infraklavikulären LK
pN3b	LKM in klinisch auffälligen LK entlang der Arteria mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einem positiven axillären LK; oder mehr als 3 LKM axillär oder entlang der Arteria mammaria interna mit mikroskopischen LKM, die klinisch unauffällig waren und durch Sentinel-LK-Dissektion entdeckt wurden
pN3c	Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären LK
M	Metastasen
MX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Aktuell tendiert man zu einer immer stärkeren Individualisierung der Therapien [51]. Zahlreiche potentielle prognostische und prädiktive Faktoren werden derzeit auf ihre Tauglichkeit getestet (CYP2D6-Gen-Analyse, Oncotype DX[®], MammaPrint[®] [51–53]), sind aber nicht in der Praxis etabliert. Die Therapieempfehlungen erfolgten bisher nach Rat der St. Gallen Konsensuskonferenzen von 2005 und 2007 nach Einteilung in drei Risikogruppen. Diese Therapieempfehlungen, an denen man sich auch bei den Therapieentscheidungen für die an dieser Studie teilnehmenden Frauen orientiert hatte, sind daher in Tabelle 1.6 wiedergegeben. In der Konferenz im März 2009 einigte sich das Panel darauf, die Risikogruppierung zugunsten von Therapieschwellen zu verlassen [48]. In der darauffolgenden Konferenz verständigte man sich darauf, dass molekulare Subtypen nach Perou et al. [55] für den Therapieentscheid im Vordergrund stehen [46]. Die Empfehlungen der St. Gallen Konsensuskonferenz resultiert in der adjuvanten Behandlung von über 90 %

1 Einleitung

Tabelle 1.4: Histologischer Malignitätsgrad von Brustkrebszellen, modifiziert nach [49].

Merkmale	Kriterien	Scorewerte
Tubulusausbildung	> 75 %	1
	10–75 %	2
	< 10	3
Kernpolymorphie	gering	1
	mittelgradig	2
	stark	3
Mitoserate	0–5/10 HPF ^a	1
	6–11/10 HPF	2
	> 12/10 HPF	3
Summenscore		3–9

3–4 Punkte = G1^b, 6–7 Punkte = G2^c,
8–9 Punkte = G3^d

^aHPF = *high power field*. Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte (Elston und Ellis). Die angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.

^bGeringer Malignitätsgrad, gut differenziert.

^cMäßiger Malignitätsgrad, mäßig differenziert.

^dHoher Malignitätsgrad, schlecht differenziert.

der Brustkrebspatientinnen [9]. Die adjuvant systemische Therapie – darunter Chemo- und Tamoxifentherapie – in Ergänzung zu Operation und Strahlentherapie hilft teilweise, subklinische Mikrometastasen zu beseitigen und trägt entscheidend zur Reduktion der brustkrebspezifischen Sterblichkeit bei [56].

1.4.1 Chemotherapie

Die adjuvante zytotoxische Therapie vermag rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben beim Mammakarzinom zu verlängern [57]. Ihr individueller Nutzen ist jedoch von verschiedenen Risikofaktoren, Art und Intensität der Chemotherapie und Komorbiditäten abhängig [58]. Es profitieren von einer Chemotherapie insbesondere junge (je nach Publikation jünger als 35, 40 oder 45 Jahre) und nodalpositive Patientinnen mit hohem Risikoprofil [48, 59, 60]. In der adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms werden mindestens zwei, häufiger drei Zytostatika miteinander kombiniert. Die Zytostatikaklassen und bei Mammakarzinom häufig angewendete Substanzen zeigt Tabelle 1.7.

Möglich sind sowohl die simultane als auch die sequentielle Verabreichung. Für die adjuvante Chemotherapie bei Brustkrebs existiert derzeit keine standardisierte Zuordnung eines bestimmten Regimes zu einer spezifischen Risikokonstellation [62].

Tabelle 1.5: Klassifikation^a der endokrinen Sensitivität von Brustkrebszellen nach der Expression von Östrogenrezeptoren (ER) und/oder Progesteronrezeptoren (PgR) [49, 50].

rezeptorpositive Zellen [%]	endokrine Sensitivität
0	nicht sensitiv
1–9 ^b	zweifelhaft sensitiv
> 10 ^b	sensitiv

^aDiese veraltete Einteilung wird hier aufgeführt, weil sie die Grundlage für die Empfehlung endokriner Therapeutika an die Studienteilnehmerinnen darstellte (siehe auch Tabelle 1.6).

^bIn der aktuellen Klassifikation wird ab mindestens 1% positiver Zellen sowie bei unbekanntem Status von einem endokrinen Ansprechen ausgegangen [47].

Folgende Optionen stehen für die Ersttherapie zur Verfügung [56]:

- methotrexathaltige Regimes:
Eines der ältesten Behandlungsschemas ist die sechs mal in vierwöchigen Intervallen verabreichte Therapie mit Cyclophosphamid, *Methotrexat* und 5-Fluorouracil (CMF) [63]. Da sich anthrazyklinhaltige Schemata in Dreifachkombinationen als effektiver erwiesen haben, wird CMF meist nur mehr bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline oder bei vorangegangener Anthrazyklinexposition verwendet [44, 56].
- anthrazyklinhaltige Regimes:
Zu diesen zählen das FEC (5-Fluorouracil = 5-FU, *Epirubicin*, Cyclophosphamid)- und das FAC (*Adriamycin*[®] = *Doxorubicin* anstelle von *Epirubicin*)-Schema, von denen meist sechs Zyklen verabreicht werden. Die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)-Metaanalyse zeigte gegenüber CMF einen Zuzugewinn im Gesamtüberleben von 3% nach fünf und 4% nach zehn Jahren [56, 64]. Die schwerste Nebenwirkung anthrazyklinhaltiger Schemata ist die Kardiotoxizität, weshalb die Herzfunktion kontrolliert werden sollte [56, 65].
- taxanhaltige Regimes:
Durch die Erweiterung eines anthrazyklinhaltigen Regimes um Taxane (*Docetaxel*, *Paclitaxel*) kann eine weitere signifikante Überlebensverlängerung (krankheitsfrei und gesamt) erreicht werden, insbesondere bei endokrin nicht sensiblen Tumoren und für Patientinnen mit Lymphknotenbefall [44, 66]. Taxanhaltige Chemotherapien (z. B. TAC: Docetaxel, *Adriamycin*[®], Cyclophosphamid) gelten momentan als Standardtherapie bei Erkrankungen mit Hochrisikomeerkmalen [56]. Docetaxel und Paclitaxel zeigten in Studien keine Unterschiede hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens, Paclitaxel erwies sich bei wöchentlicher, Docetaxel bei dreiwöchentlicher Verabreichung als effektiver [67].

1 Einleitung

Tabelle 1.6: Therapieempfehlungen der St. Gallen Konsensuskonferenz 2007^a nach Risikogruppierung und Hormonstatus, modifiziert nach [54]. ET = endokrine Therapie, CT = Chemotherapie, hs = hormonsensibel.

Risikogruppe	hormonsensibel	fraglich hs	nicht hs
niedriges Risiko ^b	ET	ET	–
mittleres Risiko ^{cd}	ET/CT → ET	CT → ET	CT
hohes Risiko ^{ed}	CT → ET	CT → ET	CT

^aAufgeführt sind in dieser Tabelle trotz aktuellerer Daten die Therapieempfehlungen von 2007, da sich die Behandlungsempfehlungen im Zeitraum der Studiendurchführung von ihnen ableiteten.

^bAls niedriges Risiko ist das Zutreffen aller folgenden Faktoren definiert: Alter von 35 Jahren oder darüber, pT < 2 cm, G1, ER+ oder PgR+, HER2/neu– und N0.

^cIn die mittlere Risikokategorie fallen: (1) pN0 und mindestens eines der folgenden Kriterien: Alter unter 35 Jahre, pT > 2 cm, G2–3, ER– und PgR–, HER2/neu+ oder (2) N+ (1–3 LK), ER+ und/oder PgR+ und HER2/neu–.

^dBei HER2/neu+-Tumoren empfiehlt man zusätzlich eine Therapie mit Trastuzumab.

^eEin hohes Risiko besteht bei: (1) N+ (1–3 LK) und ER– und PgR– oder (2) N+ (1–3 LK) und HER2/neu+ oder (3) N+ (mindestens 4 LK).

Tabelle 1.7: Übersicht über die Zytostatikaklassen. Fett gedruckt sind bei Mammakarzinom häufig angewendete Substanzen [49, 61].

Zytostatikaklasse	Wirkstofftyp (Freinamen)
Alkylantien	Stickstofflostverbindungen (Cyclophosphamid , Ifosfamid, Chlorambucil, Melphalan) Nitrosoharnstoffe (Carmustin, Lomustin) Alkylsulfonate (Busulfan) Triazene (Dacarbazin)
Antimetabolite	Folsäureanaloga (Methotrexat) Purinanaloga (Mercaptopurin, Azathioprin) Pyrimidinanaloga (5-Fluorouracil , Cytarabin, Capecitabin) Cytidinanaloga (Gemcitabin)
Naturstoffe	Antibiotika (Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin , Epirubicin) Pflanzenalkaloide (Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin) Taxane (Paclitaxel , Docetaxel) DNA-Topoisomerase-Inhibitoren (Etoposid, Topotecan) Enzyme (L-Asparaginase)
andere	Modulatoren der biologischen Antwort (α -Interferon) Platinkomplexverbindungen (Cisplatin, Carboplatin) Methylhydrazinderivate (Procarbazin)

1.4.2 Endokrine Therapie

Ein Großteil der Mammakarzinome exprimiert an der Zelloberfläche oder im Zellkern Östrogen- (ER) und/oder Progesteronrezeptoren (PgR) [68]. In der Subgruppe der Hormonrezeptoren exprimierenden Tumoren stellt die endokrine Therapie bei prämenopausalen wie auch bei postmenopausalen Patientinnen eine wichtige Behandlungskomponente dar. Sie ist weniger toxisch als eine Chemotherapie und sollte daher grundsätzlich als Erstlinientherapie eingesetzt werden [49]. Nach den Empfehlungen der St. Gallen Konsensuskonferenzen 2009 und 2011 besteht eine Indikation zur endokrinen Therapie bei allen Patientinnen mit ER- und/oder PgR-Positivität, so gering diese auch sei [46, 48]. Zur endokrinen Therapie stehen mehrere Substanzen zur Verfügung, die über verschiedene Wirkungsweisen entweder direkt oder indirekt die Aktivierung des ER an der Tumorzelle und die sich daraus ergebende Tumorpherifation hemmen. Bei der Auswahl der antihormonellen Therapie ist der Menopausenstatus der Patientin von Bedeutung.

Tamoxifen (TAM) ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM), der die Tumorpherifation durch einen kompetitiven Antagonismus zum Östrogen am ER hemmt. Es stellt das noch immer am häufigsten verschriebene endokrine Medikament bei hormonsensitivem Brustkrebs dar [64]. Eine Therapie mit Tamoxifen verlängert das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben deutlich, sei es in Sequenz nach Chemotherapie oder als alleinige adjuvante Therapie [56]. Bei persistierender Ovarfunktion und hormonrezeptorpositiven Tumoren gilt die Therapie mit Tamoxifen über fünf Jahre in einer Dosierung von 20 mg/d als Standard [46, 69, 70]. Eine kürzere Dauer ist der fünfjährigen Therapie deutlich unterlegen, der Nutzen einer längeren Anwendungsdauer wird in laufenden Studien untersucht, konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden [71]. Da in der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Studie und im EBCTCG-Überblick gezeigt wurde, dass es in den 6–12 Jahren nach chirurgischer Entfernung genauso häufig zu einem Wiederauftreten des Tumors kommen kann wie 1–5 Jahre danach, könnte auch eine zehnjährige Einnahme von Tamoxifen von Vorteil sein [64, 72]. Die NSABP-B14-Studie (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*), bei der die Outcomes von entweder mit Tamoxifen oder mit Placebo behandelten Frauen mit ER-positivem Brustkrebs verglichen wurde, zeigte in der Tamoxifengruppe über insgesamt 14 Jahre ein besseres krankheitsfreies und Gesamtüberleben sowie eine Reduktion der Häufigkeit kontralateralen Brustkrebses. Ein zusätzlicher Benefit einer Tamoxifeneinnahme über fünf Jahre hinaus konnte jedoch nicht gefunden werden [73]. Bei jungen Patientinnen unter 40 Jahren und Nachweis von Risikofaktoren kann zusätzlich zur fünfjährigen Tamoxifentherapie eine hormonelle Suppression der Ovarialfunktion mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga über zwei bis drei Jahre erfolgen [46, 74]. Eine fünfjährige Tamoxifeneinnahme führt bei Frauen mit positivem oder unbekanntem Hormonrezeptorstatus gegenüber Nichtbehandlung zu einer absolute Mortalitätsreduktion von 3,5 % nach 5 Jahren und 7,6 % bzw. 7,9 % nach 10 bzw. 15 Jahren [75]. Die Rezidivrate nimmt bei diesen mit Tamoxifen therapierten Frauen nach 5 Jahren absolut um 11,4 %, nach 10 Jahren um 13,6 % und nach 15 Jahren um 11,8 % ab [75]. Klassische Nebenwirkungen von Tamoxifen sind neben klimakterischen Beschwerden eine gesteigerte Rate thrombembolischer Ereignisse

1 Einleitung

(1,6–3-fach) und eine 2–4-fach erhöhte Rate an Endometriumkarzinomen [76, 77].

Neben Tamoxifen gibt es weitere antineoplastische Medikamente, die in den Hormonhaushalt eingreifen. Unter ihnen kommt den Aromataseinhibitoren (AI) eine große Bedeutung zu. Sie stellen bei Kontraindikationen oder starken Nebenwirkungen von Tamoxifen eine Behandlungsalternative dar und haben sich bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren, besonders bei solchen mit Lymphknotenbefall, als dem Tamoxifen hinsichtlich des tumorfreien Überlebens signifikant überlegen bewiesen [44, 69]. Weil nach dem Versiegen der ovariellen Östrogenausschüttung bei postmenopausalen Frauen Östrogene hauptsächlich durch die Aromatisierung von Androgenen in Fett- und Muskelgewebe, in der Leber sowie in der Brustdrüse und im Tumor selbst entstehen, spielen die AI vor allem in der Postmenopause eine Rolle. AI der dritten Generation, die nicht steroidalen Varianten Anastrozol und Letrozol und das steroidale Exemestan, reduzieren die zirkulierenden Östrogene um 95 % sowie die Östrogenproduktion im Tumor [71]. Anastrozol bewirkt bei postmenopausalen Frauen als erste antihormonelle adjuvante Therapiemaßnahme im Vergleich zu Tamoxifen nach Ergebnissen der ATAC-Studie (*Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*) eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens um 15 % und eine Verlängerung der Zeitspanne bis zur Progression um 24 % [71]. Bei Upfront-Einnahme von Letrozol kommt es laut BIG (*Breast International Group*) 1-98-Studie zu einer Risikoreduktion um 19 % für ein Ereignis, welches das krankheitsfreie Überleben terminiert [78]. Die Anastrozoleinnahme führt zu keiner Verbesserung des Gesamtüberlebens [71], jedoch bewirkt die fünfjährige Einnahme des Aromatasehemmers Letrozol statt Tamoxifen bei Frauen nach der Menopause eine grenzwertig signifikante Mortalitätssenkung [79]. Neben der Upfront-Therapie besteht auch die Möglichkeit, AI nach einer zwei- bis dreijährigen Tamoxifenbehandlung zu verabreichen. Diese sequentielle Therapie ist deshalb vorteilhaft, weil es nach längerer Tamoxifenexposition zur Entwicklung von Resistenzmechanismen gegen Tamoxifen kommen kann [71, 80]. Hier zeigten mehrere Studien eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und zusätzlich eine verbesserte Gesamtüberlebensrate [56, 71, 81]. Upfront- und sequentielle AI-Therapie stellen Standardtherapieoptionen bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen dar [46]. Daneben existiert die Therapievariante der erweiterten adjuvanten Therapie, bei der ein AI in Anschluss an eine fünfjährige Tamoxifentherapie verabreicht wird. Durch diese Therapieoption kann, da beim ER-positiven Mammakarzinom über circa 10–15 Jahre ein konstantes Risiko zur Entwicklung eines Rezidivs besteht, das Risiko eines Spätrezidivs gesenkt werden [71]. Die erweiterte adjuvante Therapie wurde vom Expertenpanel bisher nur beim nodalpositiven Karzinom befürwortet, in der Konferenz von 2011 sprach sich jedoch die Mehrheit auch in nodalpositiver Situation gegen eine AI-Therapie über mehr als fünf Jahre aus [46, 71]. Bei prämenopausalen Frauen werden AI momentan nicht empfohlen, da bei vorwiegend ovarieller Östrogensynthese eine Wirksamkeit der Substanz nicht garantiert ist.

1.5 Antineoplastische Therapie und Haarveränderungen

Alopezien und Haarveränderungen bei Karzinompatientinnen können entweder durch die Tumorthherapie hervorgerufen werden oder durch die Neoplasie selbst ausgelöst sein. Zu einer so genannten *Alopecia neoplastica* kann es durch kutane Metastasierung eines Tumors kommen [82]. Cohen schlug 2009 die Terminologien *primäre Alopecia neoplastica*, so es sich um ein primäres Kopfhautmalignom handelt, und *sekundäre Alopecia neoplastica*, wenn die Alopezie wie in der ursprünglichen Definition durch einen in die Kopfhaut metastasierten Tumor verursacht wird, vor [83]. Die zu den vernarbenden Alopezien zählende Veränderung kann auch als erstes Symptom einer anderweitig inapparenten Krebserkrankung in Erscheinung treten und wird dann als SACUMAN bezeichnet (von englisch: *scalp alopecia due to a clinically unapparent or minimally apparent neoplasm*) [84]. Neben der Metastasierung ist gelegentlich auch eine malignomassoziierte Malnutrition [85] oder eine Bestrahlung kutaner Metastasen [86] für Haarveränderungen verantwortlich.

Viel häufiger als durch eine Kopfhautbestrahlung und den Tumor selbst werden Haarveränderungen bei an Brustkrebs erkrankten Frauen durch die adjuvant systemische Behandlung des Karzinoms ausgelöst. Unter den Antineoplastika sind es vor allem Zytostatika, Tamoxifen und Aromataseinhibitoren, die Haarveränderungen verursachen. Mögliche Veränderungen der Haare durch Tamoxifen- und Chemotherapie, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, sollen im Folgenden erläutert werden. Ins Zentrum der Betrachtung wird dabei vor allem die Situation am behaarten Kopf rücken, da dort am häufigsten und die ausgedehntesten und sichtbarsten Veränderungen stattfinden [22, 87].

1.5.1 Haarveränderungen unter Chemotherapie

Die typische und häufigste Haarveränderung durch Zytostatika ist die chemotherapiebedingte Alopezie (CIA), die aus dem Verlust nahezu aller Haare des Kapillitium resultiert. Auslösung und Ablauf der CIA sind noch nicht ausreichend geklärt und wahrscheinlich verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen geschuldet [24]. Laut einer 2005 von Hendrix et al. veröffentlichten Studie kommt p53 eine bedeutende Rolle zu, einem Apoptosemediator, der bei wiederholtem zellulärem Stress akkumuliert und zum Abbruch der Keratin- und Pigmentproduktion im HF führt [88]. Dies hat einen teilweisen Substanzverlust, der sich in einer Haarschaftverjüngung, der so genannten Pohl-Pinkus-Konstriktion äußert, oder einen kompletten Substanzverlust zur Folge [89]. Eine Volumenreduktion der Haarwulstregion, die das Stammzellreservoir der HF-Zellen darstellt, ist das histopathologische Korrelat zu diesem Vorgang [87]. Die insuffiziente Stelle ist prädisponiert für einen Bruch. Nach anderen Autoren sind onkotische Vorgänge in der ÄWS [90], oxidative Schädigungen der mitochondrialen DNA [91] und eine Inhibition der Endothelproliferation des den HF umgebenden Gefäßnetzes [92] verursachend oder mitverantwortlich für die chemotherapiebedingte Alopezie.

Die CIA kommt typischerweise über ein anagen-dystrophisches Effluvium zustande (Klinik s. u.) [12, 93]. Sie kann jedoch auch über ein katagen-dystrophisches oder ein telogenes

1 Einleitung

Effluvium entstehen, für die andere klinische Präsentationen typisch sind [94]. Da sich nur unter 10 % der Haare im Telogen befinden, fällt das telogene Effluvium weit weniger stark aus. Es bildet sich nicht wie beim anagen-dystrophischen Effluvium bereits wenige Wochen nach Verabreichung der verursachenden Substanz, sondern mit einer Latenzperiode von circa drei Monaten aus [95]. Andererseits gibt es auch Studien, die beschreiben, dass durch Chemotherapeutika geschädigte Haare frühzeitig ins Telogen eintreten und ohne Latenz im für die CIA typischen Zeitrahmen verloren gehen [94]. Meist stellt das die CIA hervorrufende Effluvium eine Mischung der Haarausfallsarten dar [38]. Wie die Art des Haarausfalls können Auftrittszeitpunkt und Ausmaß variieren. Einfluss hierauf haben folgende Variablen [11, 17, 38]:

- Zytostatikum und Zytostatikaklasse (vgl. Tabelle 1.8)
- Zytostatikakombination (Schema)
- Art der Verabreichung (oral, intravenös)
- Dosis pro Kilogramm Körpergewicht
- Halbwertszeit des Zytostatikums
- Abstände und Anzahl der einzelnen Zyklen.

Tabelle 1.8: Zytostatika und ihre Potenz, Haarausfall hervorzurufen [38]. Fett gedruckt sind bei Mammakarzinom häufig angewendete Substanzen [49].

Haarausfall	zytostatische Substanzen
häufig	Cyclophosphamid^a , Daunorubicin ^b , Docetaxel^c , Doxorubicin^b , Epirubicin^b , Etoposid ^d , Ifosfamid ^a , Irinotecan ^d , Paclitaxel^c , Topotecan ^d , Vindesin ^a , Vinorelbin^e
gelegentlich	Amsacrin ^d , Bleomycin ^f , Busulfan ^a , Cytarabin ^g , 5-Fluorouracil^g , Gemcitabin^g , Lomustin ^a , Melphalan ^a , Thiotepa ^a , Vinblastin ^e , Vincristin ^e
selten	Carboplatin ^h , Capecitabin^g , Carmustin ^a , Cisplatin ^h , Fludarabin ^g , 6-Mercaptopurin ^g , Methotrexat^g , Mitomycin C ^f , Mitoxantron ^f , Procarbazin ^a , Raltitrexed ^g , Streptozotocin ^a

^aAlkylantien.

^bAnthrazykline.

^cTaxane.

^dHemmstoffe der Topoisomerase.

^eAlkaloide.

^fAntibiotika.

^gAntimetabolite.

^hPlatinverbindungen.

1.5 Antineoplastische Therapie und Haarveränderungen

Klinisch beginnt der chemotherapiebedingte Haarausfall circa 7–14 Tage nach Verabreichung der Antineoplastika mit einer leichten Epilierbarkeit der Terminalhaare des Kapillitiums [87]. Kurz darauf geht das Haar spontan oder beim Kämmen und insbesondere an Stellen vermehrter Reibung in großen Mengen aus [22, 23]. Ab einem Haarverlust von 50 % wird die Alopezie zunehmend auch von außen wahrnehmbar. Im Zeitraum von drei bis sechs Wochen nach Zytostatikaapplikation ist meist ein Großteil der Kopfhaare verloren und eine diffuse Alopezie hat sich ausgebildet [96]. Haare anderer Körperstellen mit einer geringeren Anagenhaarzahl (zu den Haarzykluslängen an verschiedenen Körperregionen s. Tabelle 1.1) und daher mit einer geringeren mitotischen Aktivität wie Augenbrauen, Wimpern und Vellushaare fallen zu einem späteren Zeitpunkt aus [22].

Zum Nachwachsen der Haare kommt es meist innerhalb von wenigen Wochen nach dem Stopp der Zufuhr zytotoxischer Substanzen [87]. Die Haare weisen wieder physiologische Telogen- und Anagenraten wie vor dem Haarverlust auf [87]. Nach zwei Monaten sind häufig 1–2 cm lange Kopfhaare präsent, sechs Monate nach dem letzten Zyklus ist das Haarkleid wiederhergestellt [38].

Die CIA wird am häufigsten nach dem WHO-Schema eingeteilt (s. Tabelle 1.9). Dabei werden nach prozentualem Haarausfall (HA) vier Grade unterschieden [97]. Eine andere, allgemein akzeptierte Klassifikation der Alopezie wird in den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) vorgenommen (vgl. Tabelle 1.10). Für die CIA existieren die Ausprägungsgrade 1 und 2 [49, 98].

Tabelle 1.9: Einteilung der CIA nach WHO [97].

Grad	Ausprägung der Alopezie	Anteil des HA
1	minimaler HA, oft nur für Betroffene sichtbar	< 25 %
2	mittelgradiger, ungleichmäßiger HA	25–50 %
3	komplette, reversible Alopezie, meist mit Perückenbedarf	> 50 %
4	irreversible Alopezie	keine Angabe

Tabelle 1.10: Einteilung der CIA nach CTCAE Version 4.0 [98].

Grad	HA	Sichtbarkeit des HA	Kaschierungsbedarf
1	≤ 50 %	aus Entfernung nur bei genauer Betrachtung	andere Frisur nötig, jedoch keine Perücke/Haarteil
2 ^a	> 50 %	offensichtlich für andere	Perücke oder Haarteil nötig

^aBei der CIA Grad 2 nach CTCAE sind psychosoziale Auswirkungen möglich.

1 Einleitung

In Zusammenhang mit einem chemotherapiebedingten Haarausfall wie auch mit anderen Haarausfallsformen kann es zu schmerzhaften Missempfindungen der Kopfhaut oder der Haare kommen, die man als Trichodynie bezeichnet [29]. Die Dysästhesien treten vor allem in der zentroparietalen Region und bei Berührung von Kopfhaut oder Haaren auf und können sich mannigfaltig, unter anderem als Brennen, Stechen, Ziehen, Reißen, Drücken, Bohren, als Schmerz oder Unbehagen, äußern [27]. Frauen sind nach bisherigen Studien bei Haarausfall mit 20–40 % häufiger von der Trichodynie betroffen als Männer, bei denen der Haarverlust in 4–9 % der Fälle von Trichodynie begleitet wird [27, 99–101]. Diese Beobachtungen stützen sich auf Studien mit Patienten, die unter androgenetischer Alopezie oder Telogeneffluvium leiden [27, 99–101]. Zur Trichodynie unter CIA gab es bisher weder Untersuchungen noch pathogenetische Erklärungsmodelle.

Neben dem Haarausfall kann die Zytostatikatherapie auch andere Haarveränderungen auslösen. Durch zytokininduzierte Aktivierung bzw. Deaktivierung der Melanoblasten der ÄWS kann es zu vorübergehenden oder auch dauerhaften Farbveränderungen der Haare kommen [102]. Haarstrukturänderungen können durch Bildungsdefekte der IWS, die den Aushärtungskanal des Haares darstellt, entstehen [33].

Abgesehen von diesen meist reversiblen Geschehen sind auch bleibende Veränderungen der Haare beschrieben. Nach Chemotherapien, vor allem busulfanhaltigen, kann in seltenen Fällen das Wiederwachstum inkomplett verlaufen oder gänzlich ausbleiben [103]. Hierfür könnten toxische Schädigungen der follikulären Stammzellen oder ein Versagen der Haarmatrix, den Kontakt zur DP wiederherzustellen, verantwortlich sein [104]. Auch bleibende Haardichteminderungen sind beschrieben [12].

Der Haarverlust durch Chemotherapie greift nicht nur in biologische Schutzaufgaben wie Feuchtigkeitsregulierung, Wärmeisolierung und Schutz vor Licht und Regen ein. Er kann, zusätzlich zu der Last durch die meist als lebensbedrohlich empfundenen Krankheit, eine schwerwiegende psychologische Belastung darstellen. Auswirkungen auf Selbstwertgefühl, Identität und soziale Interaktion sind häufig [20]. Mit dem Haarverlust kann es zu einem Verlust von Identifikationsmerkmalen und Attraktivität kommen, die CIA kann Selbstbewusstsein und Wohlbefinden schmälern und Ängste und Depressionen hervorrufen [17].

1.5.2 Haarveränderungen unter Tamoxifentherapie

Die Einnahme von Tamoxifen kann Veränderungen der Haarfarbe und Haarausfall verursachen [95, 105, 106]. Das durch Tamoxifen hervorgerufene Ausfallmuster ist im Gegensatz zu dem bei der CIA beobachteten ein lokalisiertes und ähnelt dem der androgenetischen Alopezie (AGA) [107]. Die androgenetische Alopezie ist ein genetisch geprägter, altersabhängiger Prozess, der durch ein Ungleichgewicht in Östrogen- und Androgenhaushalt mit relativem Überwiegen der Androgene im Haarfollikel ausgelöst wird [108]. Als ursächlich gilt eine genetisch geprägte verstärkte Androgensensitivität bestimmter Haarfollikel des Kapillitium [109]. Eine häufige Ursache des für die AGA typischen relativen Androgenüberschusses stellt der postmenopausale Östrogenmangel dar. Auch das

Tamoxifen kann eine Verschiebung des Androgen-Östrogen-Verhältnisses zugunsten der Androgene hervorrufen [110]. Aus dem Verdrängen der Östrogene von den Bindungsstellen am Östrogenrezeptor resultiert ein relativer intrazellulärer Östrogenmangel, durch den es bei genetisch anfälligen Individuen zu einem der AGA gleichenden Haarausfall kommen kann [25, 110]. Als weiterer Wirkmechanismus des Tamoxifens am Haarfollikel wird diskutiert, dass das Medikament einen Übergang der Haarfollikel in die Ruhephase vorantreibt und ein Telogeneffluvium zur Folge hat [107].

Klinisch kann die AGA nach verschiedenen Mustern ablaufen. Man unterscheidet einen weiblichen und einen männlichen Typ, die mit unterschiedlicher Häufigkeit bei beiden Geschlechtern auftreten können. Die männliche Form der AGA (*male pattern hair loss*, MPHL) beginnt typischerweise mit einem Zurückweichen der Trianguli und beinhaltet, je nach Ausprägungsgrad, das Zurückweichen der Stirn-Haar-Grenze, ein zunehmendes Dünnerwerden bis zum totalen Verlust von Vertex- und frontalen Haaren [111]. Die AGA vom *female pattern* (FPHL) äußert sich klinisch in einer Ausdünnung der Haare auf dem Oberkopf [112]. Typischerweise geschieht die frontoparietale Ausdünnung der Kopfhaare unter Aussparung eines intakten Haarsaumes an der Stirn-Haar-Grenze [113]. Kennzeichnend ist dabei die Zunahme miniaturisierter Haare in den betroffenen Arealen [114]. Meist führt dieser Prozess bei Frauen nicht zu einer totalen Glatzenbildung wie bei Männern, da nicht alle Haarbereiche gleichmäßig betroffen sind und die Miniaturisierung nicht so tief greift [26]. Unter Tamoxifen kann es schon wenige Monate nach Einnahmebeginn zu einem Haarausfall kommen, der dem Ausfallsmuster einer AGA vom weiblichen Typ ähnelt [25, 110, 115]. Die Ausdünnung des Haarkleides kann in einzelnen Fällen so stark sein, dass eine Perücke getragen werden muss [25]. Ein Nachwachsen der Haare nach Beenden der Therapie ist beschrieben [110], ebenso ist auch ein Fall von totaler Alopezie unter Tamoxifen bekannt [107].

Die gebräuchlichste Einteilung des FPHL ist die in Tabelle 1.11 dargestellte Klassifikation nach Ludwig [112]. Zunehmende Stadien gehen mit einer Verstärkung der Scheitelausdünnung einher [116]. Nimmt die AGA nach dem so genannten Christmas-tree-Muster vom Vertex nach frontal zu, wird der Haarverlust als frontal akzentuiert bezeichnet [114].

Tabelle 1.11: Einteilung der AGA vom weiblichen Typ nach Ludwig [112].

Grad	Ausprägung der Alopezie
I	wahrnehmbare Ausdünnung der Haare auf dem Oberkopf, begrenzt durch eine Linie, die sich 1–3 cm hinter der Stirn-Haar-Grenze befindet
II	verstärkte Rarefikation der Haare auf dem Oberkopf mit derselben Ausdehnung wie bei Grad I
III	komplette Kahlheit am Oberkopf mit derselben Ausdehnung wie bei Grad I und II

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie war eine monozentrische, prospektive, investigatorinitiierte Anwendungsbeobachtung. Sie wurde als Kooperationsprojekt vom Brustzentrum der Deutschen Rotes Kreuz Kliniken Berlin Westend (DRK Kliniken Berlin Westend), von Interdisziplinärem Brustzentrum (IBZ) und dem der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie zugehörigen Clinical Research Center for Hair and Skin Physiology (CRC) der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

2.1.1 Probandenkollektiv

Studienteilnehmerinnen waren 34 Patientinnen des Brustzentrums der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des Brustzentrums der DRK Kliniken Berlin Westend, die im Anschluss an eine Brustkrebsoperation entweder eine Chemotherapie ($n = 17$) oder eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen ($n = 17$) erhielten. Die Zuweisung der Probandinnen in die jeweilige Gruppe (vgl. Tabelle 2.1) erfolgte nach gemeinsamem Therapieentscheid durch Probandin und Gynäkologen bzw. Onkologen. Die Therapieentscheidung orientierte sich an den Therapieempfehlungen der Interdisziplinären Tumorkonferenz. Jede Probandin erhielt ein Probandenkürzel, das die Therapiegruppe sowie eine fortlaufende Nummer enthielt (C_01 – C_17, T_01 – T_17).

Tabelle 2.1: Therapiegruppen und Gruppengrößen.

Gruppenkürzel	Therapie	Gruppengröße
C	Chemotherapie	17
T	Tamoxifentherapie	17

2 Material und Methoden

Einschlusskriterien

In die Studie konnten Personen eingeschlossen werden, auf die folgende Kriterien zutraten:

- weibliches Geschlecht
- Alter zwischen 20 und 68 Jahren
- Zustand nach einer vor nicht mehr als vier Wochen erfolgten Mammakarzinomentfernung mittels Mastektomie oder brusterhaltender Operationsmethoden und mit oder ohne Lymphknotenentfernung
- geplante und nach der ersten Visite durchgeführte antineoplastische Therapie mit Zytostatika oder Tamoxifen.

Ausschlusskriterien

Ausgenommen von der Aufnahme in die Studie waren Männer und alle Personen

- mit einem Alter von mehr als 68 oder weniger als 20 Jahren
- mit einem Telogenhaaranteil von mehr als 25 % vor Therapiebeginn
- die eine Bestrahlung des Schädels vor oder während der Studie erhalten sollten
- bei denen die Operation länger als vier Wochen zurücklag
- mit antineoplastischer Therapie innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn in der Anamnese
- die anamnestisch an einer nicht oder nicht adäquat therapierten Hypo- oder Hyperthyreose litten
- die über eine Überempfindlichkeit gegenüber Haarfärbemitteln oder Seifenspiritus berichteten
- mit positivem Zupftest
- die gleichzeitig oder bis vor weniger als vier Wochen vor Einschluss an einer anderen Studie teilnahmen.

2.1.2 Probandenrekrutierung

Die Akquisition der Studienteilnehmerinnen erfolgte im Brustzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, im Brustzentrum der DRK Kliniken Berlin Westend sowie in der mit ihr kooperierenden Praxis von Dr. med. Schoenegg. Von der Studie informiert wurden nur Frauen, die sowohl aufgrund des von der Interdisziplinären Tumorkonferenz gefällten Therapieentscheids als auch hinsichtlich anderer Faktoren wie Alter oder Zeitpunkt der Operation bei Fehlen von Ausschlusskriterien primär für eine Teilnahme in Frage kamen. Die Kontaktaufnahme konnte zum einen persönlich geschehen, so z. B. nach Absprache mit den behandelnden Gynäkologen im Rahmen der ambulanten postoperativen Wiedervorstellung im Brustzentrum, bei der den Patientinnen die Therapieoptionen und die Empfehlung der Tumorkonferenz dargelegt wurden. Zum anderen war bei Einverständnis des behandelnden Gynäkologen auch ein telefonisches Kontaktieren möglich. Weitere Informationen über die Studie fanden sich auf einem im Brustzentrum der Charité – Universitätsmedizin angebrachten Aushang sowie auf der Homepage des CRC.

2.1.3 Ablauf der Studie

Bei Einverständnis mit der Studienteilnahme und nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung wurde ein Termin für die erste Visite (V1) vereinbart, die noch vor Beginn der jeweiligen Therapie stattfand. Auf V1 folgten vier weitere Visiten (V2–V5) im Abstand von 3, 6, 18 und 28 Wochen zur Therapieaufnahme. Die Zeitpunkte von V4 (18 Wochen nach Therapiebeginn) und V5 (28 Wochen nach Therapiebeginn) waren in Anpassung an ein Standardchemotherapieschema [49] gesetzt worden, das nach sechs Zyklen im Abstand von drei Wochen ($q21d \times 6$) nach insgesamt 16 Wochen beendet ist. So sollten an V4, zwei Wochen nach dem Ende der Chemotherapie, die Haare im Zustand ihrer wahrscheinlich maximalen Schädigung erfasst werden können. Zu V5, zwölf Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus, war bereits mit nachwachsendem Haar zu rechnen. Bei Chemotherapien, die nicht nach dem $q21d \times 6$ -Schema verabreicht wurden und die dementsprechend kürzer oder länger dauerten, wurde eine zeitliche Anpassung von V4 und V5 vorgenommen, so dass diese zwei bzw. zwölf Wochen nach der letzten Chemotherapie stattfanden.

Bei den fünf Visiten wurden jeweils Übersichtsfotografien der Kopfhare sowie TrichoScan[®]-Aufnahmen angefertigt. Da für das TrichoScan[®], im Folgenden TrichoScan genannt, zwischen Vorbereitung der Messstellen und dem eigentlichen Messen ein Zeitabstand von drei Tagen eingehalten werden muss (s. hierzu Seite 25), teilten sich die Visiten V1–V5 auf jeweils zwei Termine (T_1 und T_2) auf. Die Studie bestand somit aus mindestens zehn Terminen (V1 T_1 –V5 T_2). An insgesamt drei Visiten, zu V1, V4 und V5 wurden den Studienteilnehmerinnen zusätzlich Haare für die Optische Kohärenztomographie (OCT) entnommen. Außerdem sollten zu diesen Zeitpunkten die Fragebögen zur Hautzufriedenheit ausgefüllt werden. Das Führen des Trichodyn timer-Tagebuches sollte einen Tag vor Therapiebeginn aufgenommen werden und bis Verschwinden jeglicher

2 Material und Methoden

trichodynamischer Kopfhautempfindungen, maximal jedoch bis elf Wochen nach Therapiebeginn, weitergeführt werden. Die zeitliche Abfolge der Untersuchungen ist in Tabelle 2.2 wiedergegeben.

Tabelle 2.2: Zeitliche Abfolge von Studieneinschluss und Untersuchungen.

	V0	V1		V2		V3		V4		V5	
	Einschluss	Tag 0		Woche 3		Woche 6		Woche 18		Woche 28	
		T ₁	T ₂	T ₁	T ₁	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂	T ₁	T ₂
Einverständniserklärung	×										
klinische Untersuchung	×										
Ein-, Ausschlusskriterien	×										
Rasur für TrichoScan		×									
TrichoScan-Messung			×								
Übersichtsfotografie		×									
OCT		×									
HautZuf-Fragebogen		×									
Trichodynamie-Tagebuch											

Beginn Therapie →

Zusätzlich zu den erwähnten Untersuchungen wurden bei jeder Visite die Attribute Originalhaarfarbe, momentane Haarfarbe, Haarlänge, Haartyp (*glatt, lockig, kraus*), Haarqualität, Brüchigkeit der Haare (Reibetest) und Haarausfall (Zupftest) erhoben. Kopfhaut und Haare wurden auf Alopezie (Muster) und Vernarbung hin inspiziert.

Abbruchkriterien

Aus den unten angeführten Gründen konnte die Studie jederzeit abgebrochen werden:

- bei Gefährdung der Sicherheit der Studienteilnehmerin: wenn die Studienärztin den Eindruck hatte, dass eine Fortsetzung der Studienteilnahme für die Probandin nicht sinnvoll war, z. B. im Falle einer allergischen bzw. einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Haarfärbemittel oder Seifenspiritus
- bei mangelnder Compliance: bei Nichteinhalten der Untersuchungstermine an mehr als einem Messtermin oder am ersten oder zweiten Messtermin ohne medizinischen Grund
- aus wissenschaftlichen Gründen: im Falle eines Vorkommnisses, von dem erwartet wurde, dass es mit den Studienkriterien interferierte, z. B. Bestrahlung des Kopfes oder Auftreten kutaner Metastasen am Kapillitium
- bei Abbruchwunsch der Probandin: Der Probandin war es jederzeit möglich, ihre Zustimmung zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen. Eine Rücknahme des Einverständnisses hatte dabei keinen Einfluss auf die nachfolgende Behandlung.

2.1.4 Durchführungsstandards

Die Studie wurde gemäß den auf der Deklaration von Helsinki [117] fußenden Richtlinien des Good Clinical Practice [118] durchgeführt. Nach Erhalt eines positiven Ethikvotums (Nummer EA1/137/07, Ethikausschuss 1 der Charité Campus Mitte) war mit der Studie begonnen worden.

Die Aufklärung der Probandinnen und das Einholen ihrer Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgten durch die Prüffärztin. Die teilnehmenden Frauen wurden mündlich und schriftlich über die Methoden und Ziele der Studie aufgeklärt und über mögliche Nebenwirkungen unterrichtet. Vor Studienbeginn lag von jeder Probandin eine Einverständniserklärung sowie eine unterschriebene Probandeninformation vor. Ein Versicherungsschutz für die Studienteilnehmerinnen war im Rahmen der Betriebshaftpflichtversicherung der Charité – Universitätsmedizin bei der Feuerversicherungsgesellschaft Berlin gewährleistet.

2.2 *TrichoScan*

Das *TrichoScan* ist eine fotografische Methode zur detaillierten Begutachtung der Kopfhare. Mit einer Kamera, die mit einem Beleuchtungsring und einem Makroaufsatz versehen ist, werden fotomikroskopische Nahaufnahmen der Kopfhare angefertigt. Die Bilder werden anschließend softwarebasiert ausgewertet. Es lassen sich unter anderem Aussagen über Anzahl, Dichte und Wachstumsphasen der Kopfhare machen.

Für die Untersuchung werden, repräsentativ für die zu untersuchende Haarerkrankung, zwei Messareale ausgewählt [119]. Die Haare an diesen Stellen werden in Vorbereitung auf die eigentliche *TrichoScan*-Untersuchung mit einem Rasierer an einem ersten Termin auf Hautniveau gekürzt. Berücksichtigt man die den Kopfharen eigene Wachstumsgeschwindigkeit von 0,3 mm pro Tag, kann man drei Tage nach dem Rasurtermin von einer ungefähren Haarlänge von 0,9 mm ausgehen. Diese Länge wird aber nur von den sich im Wachstum befindenden Haaren, von den Anagenhaaren, erreicht. Die restlichen Haare, also die, die sich in Katagen- oder Telogenphase befinden, sind drei Tage später gar nicht bzw. nicht wesentlich, keinesfalls aber 0,9 mm gewachsen. Der Anteil von wachsenden und nicht wachsenden Haaren wird mit Hilfe einer Digitalkamera an Tag 3 nach Rasur bestimmt: Von der Kopfhaut und den Kopfharen werden zu diesem Zeitpunkt unter 20-facher Vergrößerung fotomikroskopische Bilder angefertigt. Die Bilder werden dann mit einem digitalen Bildanalyseprogramm, das die gewünschten trichologischen Parameter bestimmt, automatisiert verarbeitet [119]. Durch Festlegung, dass alle Haare, die pro Tag mindestens 0,2 mm gewachsen, also zum Untersuchungszeitpunkt länger als 0,6 mm sind, als Anagenhaare gewertet werden sollen, kann man den Anteil wachsender Haare identifizieren [120]. Alle übrigen, nicht gewachsenen Haare werden zu Telogenhaaren zusammengefasst [121]. Vellus- und Terminalhaare unterscheidet die Software aufgrund des Haardurchmessers voneinander: Als Vellushaare werden alle Haare mit einem Durchmesser unter 40 μm erfasst, als Terminalhaare diejenigen mit über 40 μm Haardurchmesser

2 Material und Methoden

[119].^b Haare mit einem Durchmesser kleiner 6–14 μm werden vom Bildanalysealgorithmus nicht mehr erkannt [120].

2.2.1 Messparameter des TrichoScan

Mit dem TrichoScan konnten unter anderem folgende, für diese Studie bedeutsame Kenngrößen ermittelt werden:

- Haarzahl
 - Gesamthaarzahl sowie unterschieden in
 - Vellushaarzahl und
 - Terminalhaarzahl
- Haarwachstumsphasen
 - Anagenhaarrate [%]
 - Telogenhaarrate [%].

Aus der Haarzahl wird außerdem bei Kenntnis der Fläche des TrichoScan-Areals (0,69 cm^2) die Haardichte [$/\text{cm}^2$] errechnet. Entsprechendes gilt für Vellus- und Terminalhaarzahl und -dichte.

2.2.2 Verbrauchsmaterial und Geräte für das TrichoScan

Zur Durchführung des TrichoScan wurden im Rahmen der Studie folgende Materialien und Geräte benutzt:

- fotografisches Material
 - Kamera *Canon PowerShot A520* (Canon Inc., Tokio, Japan)
 - Vorsatzlinsenadapter *LA-DC52F* (Canon Inc., Tokio, Japan)
 - Auflichtmikroskop-Optikaufsatz *OSN Trichoskop E950/4022* (Optical Service Neuhaus, Gams, Schweiz)
 - Blitzgerät *Nikon SL-1 Cool-Light Makro* (Nikon Corp., Japan)
- Material für die Rasur:
 - Rasurmaske (1,5 cm Durchmesser, 1,8 cm^2 Fläche)
 - Rasierer *Forfex[®] Babyliss Pro FX 756* (Alfred Popp Haarpfleegeräte GmbH, Niefern-Öschelbronn)

^bAls Vellushaare gelten in der Literatur Haare mit einem Durchmesser von unter 30 μm [33].

- Material zum Anfärben der Haare:
 - Haarfarbe *Goldwell topchic*[®] *Permanent Hair Color 2N schwarz* (Kao Professional Salon Services GmbH, Darmstadt)
 - Entwicklercreme *Rondo Creme-Oxyd 6* (Coiffeur Vertriebsgesellschaft mbH, Köln)
- Material zum Entfernen überschüssiger Farbe:
 - Seifenspiritus *DAC 2005* (Apotheke des Charité Campus Virchow-Klinikums, Berlin)
- Software zur Analyse der Bilder:
 - TrichoScan-Software 2.0 (DatInf GmbH, Tübingen).

2.2.3 Durchführung des TrichoScan

Auswahl der Messorte

Das TrichoScan dient zur Darstellung bestimmter Haarparameter an verschiedenen Orten. Die Messareale sollen dahingehend ausgewählt sein, dass sie die zu untersuchende Haarveränderung bestmöglich wiedergeben können – sie sollen also repräsentativ sein [119]. Das zu erwartende Haarausfallmuster unter Chemotherapie ist ein diffuses [12], das bei Tamoxifentherapie ein androgenetisches [107]. Unter antihormoneller Therapie kann es also zu einer Lichtung des Haarkleides am Vorderkopf und zu einer erhöhten frontalen Telogenrate bei unveränderter Haardichte sowie gleichbleibenden Haarwachstumsphasen am Hinterkopf kommen [108]. Um die erwarteten Veränderungen darstellen zu können, wurden somit ein frontales und ein okzipitales Messareal benötigt. Bei der Auswahl der genauen Lage der Messorte musste auch berücksichtigt werden, dass die Stellen im Alltag nicht sichtbar und somit nicht störend für die Probandinnen waren. Gleichzeitig sollte ein einfaches Wiederfinden der Stellen gewährleistet sein. Die okzipitale Position wurde etwa 2 cm rechts des Inion gewählt, wo sie gut versteckt war, aber auch leicht und eindeutig wieder gefunden werden konnte. Frontal wurde eine Stelle einige Zentimeter hinter der Stirn-Haar-Grenze bestimmt. Sie sollte sich circa 2 cm links oder rechts des Mittelscheitels befinden. Falls die Probandin einen Seitenscheitel trug, wurde eine Stelle an der dem Scheitel gegenüberliegenden Seite gewählt. Die genaue Lokalisation wurde mit einem Maßband ausgemessen und in der Case Report Form (CRF) festgehalten.

Rasur der TrichoScan-Stellen

An die gewählten Stellen wurde eine Lochmaske mit einer Fläche von 1,8 cm² (1,5 cm Durchmesser) angelegt. Durch die Schablone wurden die zu entfernenden Haare mit einem Stielkamm hervorgeholt und zuerst mittels Schere möglichst kopfhautnah gekürzt.^c Die abgeschnittenen Haare wurden für die Optische Kohärenztomographie aufbewahrt (s. Kapitel 2.3.3 auf Seite 31), die an der Stelle verbliebenen Haarstoppeln mit einem elektrischen Rasierer auf Hautniveau gekürzt. Der Haartrimmer wurde dabei ohne Aufbau von Druck entgegen der Haarwachstumsrichtung geführt und in einem Winkel von 90 ° zur Kopfhaut gehalten. Zur Kontrolle der gleichmäßigen Rasur der TrichoScan-Areale wurden diese mit einem kleinen Pinsel von den abrasierten Haaren befreit, dann konnte eine eventuelle Nachrasur erfolgen.

Färben der Haare an den Messorten

Das Färben der Haare an den Messorten erfolgte in einem Abstand von drei Tagen zum Rasurtermin. Auf eine Uhrglasschale wurden eine gleich große Menge Haarfarbe und Entwicklercreme gegeben und mit einem Plastikspatel verrührt, bis eine homogen graue Masse resultierte. Diese wurde mit dem Spatel auf die TrichoScan-Areale aufgegeben, so dass die Haarstoppeln alle gut mit dem Färbegemisch bedeckt waren. Die umliegenden Haare wurden mit Klemmen aus den Färberealen weggehalten. Je nach Grundhaarfarbe soll die Färbemasse 10–15 Minuten auf den Stellen bleiben – kürzere Einwirkzeiten ergeben schlechte, nicht optimal auswertbare Färbeergebnisse, längere können andererseits zum unerwünschten Mitanfärben der Kopfhaut führen. Die Einhaltung der Verweildauer wurde durch den Gebrauch eines Countdown-Timers garantiert. Nach Ende der Einwirkzeit wurde die Farbe mit Seifenspirit und unsterilen Mullkompressen entfernt. Ein möglichst komplettes Entfernen jeglicher Farbe war essentiell, da verbliebene Farbreste zu einer Verfälschung der Analyseergebnisse führen können.

Aufnahme der Bilder

Die Bilder wurden mit der Handkamera *Canon PowerShot A520* angefertigt. Die Kamera wurde folgendermaßen präpariert: Ringlicht, Adapter und Optikaufsatz wurden auf das ausfahrbare Objektiv aufgesetzt, Ringlicht und Kamera eingeschaltet. Die Kamera wurde auf Weitwinkel eingestellt, der Zoom auf maximal. Für die Bilder soll der mit Wasser benetzte Optikaufsatz unmittelbar auf den TrichoScan-Stellen aufsitzen. Wichtig ist ein angemessener Druck, der vom Haaransatz in Wachstumsrichtung aufgebaut werden soll. Dieser Druck sowie das Anfeuchten der Messareale oder des Optikaufsatzes mit Wasser dienen zur Vermeidung von Luftblasen. Ein Bild hat dann zufriedenstellende Qualität, wenn es gut beleuchtet und luftblasenfrei ist sowie keine Farbreste und nur kurze, gefärbte

^cAn V2, V3 und häufig auch an V4 entfiel aufgrund der Kürze der Haare das Abschneiden vor der Rasur.

Haare auf dem Display der Kamera zu sehen sind. Um mindestens eine gute Abbildung zu gewährleisten, wurden pro TrichoScan-Areal jeweils mehrere Aufnahmen angefertigt.

Bildanalyse mit der TrichoScan-Software

Nach dem Herunterladen und Speichern der Bilder folgte das Laden in das Bearbeitungsprogramm *TrichoScan-Software Version 2.0*. Abbildung 2.1 zeigt eine Bildschirmaufnahme des Bearbeitungsprogrammes. Vom Bildanalysealgorithmus werden nur Haare in einem kreisförmigen Bereich von $0,69 \text{ cm}^2$ gewertet. Die sich im Kreis befindenden Haare werden durch Striche gekennzeichnet, die dieselbe Länge und Dicke haben wie die abgebildeten Haare. Diese Striche werden mit Farben versehen, die für verschiedene Haargruppen stehen: Grün wird für Haare vergeben, die als genügend lang erkannt und daher als Anagenhaare erfasst werden. Haare, die zu wenig gewachsen sind, als dass sie sich in der Anagenphase befinden könnten, werden rot gekennzeichnet. Diese Haare werden vom Programm pauschal als Telogenhaare gezählt, auch wenn sich darunter zusätzlich Katagenhaare befinden. Mit gelber Farbe werden Haare, die sich im Randbereich befinden, markiert. Die Einordnung dieser Haare erfolgt über ein gesondertes statistisches Verfahren, die Produkt-Limit-Schätzung [119]. Falls das Programm hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Telogen- und Anagenhaaren keine der Realität entsprechenden Ergebnisse liefert, kann der Untersucher über einen Längenregler manuell eine andere Grenze für die maximale Länge von Telogenhaaren einstellen. Das längste, eindeutig nicht mehr gewachsene Haar soll bei der neu gewählten Reglerposition gerade noch rot erscheinen. In dieser Studie war eine manuelle Verstellung des Reglers nicht notwendig; er befand sich für alle Analysen auf einer Position von 0,63 mm.

2.3 Optische Kohärenztomographie

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) dient als nicht invasive Methode der morphologischen Untersuchung von Gewebe. Kernstück der Untersuchungsmethode ist ein Michelson-Interferometer. Hierbei wird ein von einer Infrarotlichtquelle kommender Lichtstrahl in zwei Teile aufgespalten. Einer davon, der Probestrahl, trifft auf das zu untersuchende Haar, seine Reflexion wird mit dem Referenzstrahl überlagert. Aus dem daraus resultierenden Interferogramm kann das Bild rekonstruiert werden. Seit 1991 wird die OCT als Untersuchungsmethode in der Medizin verwendet [122]. Als trichologische Methode ist sie erst seit kurzer Zeit etabliert [123].

2 Material und Methoden

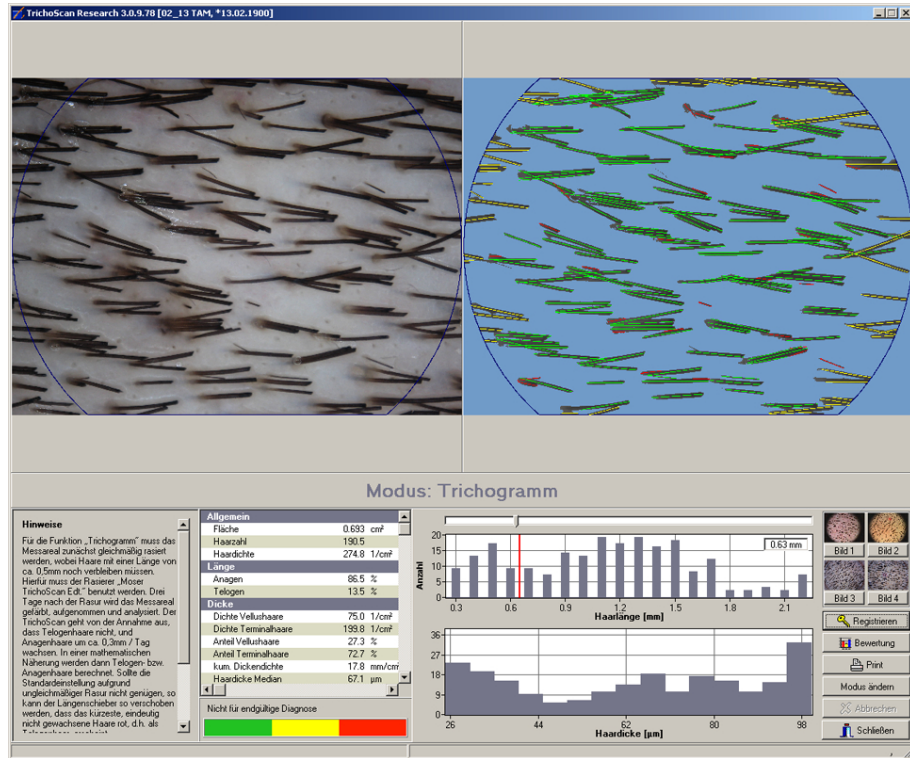


Abbildung 2.1: Bildbearbeitung mit der TrichoScan-Software Version 2.0. Zunächst wird der für die Analyse verwendete Bereich blau umrandet. Im rechten Bild wird der Haarverlauf nachgezeichnet und farbig markiert (grün: Anagen-, rot: Telogenhaar, gelb: Haar im Randbereich). Direkt darunter befindet sich ein Regler, mit dem die maximale Länge festgelegt werden kann, bei der ein Haar noch als Telogenhaar gewertet werden soll. Die Ergebnisse werden tabellarisch und diagrammatisch angezeigt.

2.3.1 Messparameter der Optischen Kohärenztomographie

Dieser Studie diente die OCT zur Bestimmung folgender Parameter:

- Haardurchmesser und
- Haarform.

Die Haarform wurde aus dem Verhältnis von maximalem (D1) und minimalem Durchmesser (D2) errechnet.

2.3.2 Verbrauchsmaterial und Geräte für die Optische Kohärenztomographie

Für die Untersuchung der Haare mit dem Optischen Kohärenztomographen waren nötig:

- Optischer Kohärenztomograph *SkinDex 300*, bestehend aus Sensor, Netzgerät und Computer mit OCT-Software *OCT_Vision*, Version 2.5 (ISIS optronics GmbH, Mannheim)
- Transmissionsgel *Aqua Gel 3009* (SteriPharm Pharmazeutische Produkte GmbH, Berlin)
- Software *IGOR Pro*, Version 6.1 (WaveMetrics, Inc. Oswego, USA).

2.3.3 Durchführung der Optischen Kohärenztomographie

Zeitpunkt der Probengewinnung

Das Gewinnen der Haare für die OCT-Untersuchung erfolgte zu drei Zeitpunkten: vor Studienbeginn sowie 18 und 28 Wochen danach, also zu V1, V4 und V5.

Durchführung der Probengewinnung

Die Haare zur Untersuchung durch die Optische Kohärenztomographie wurden an den TrichoScan-Arealen vor der Rasur für das TrichoScan wie in Kapitel 2.2.3 auf Seite 27 beschrieben gewonnen. Die Aufbewahrung der Haarbündel erfolgte in Diarahmen, die am kopfhautnahen Haarende mit Probandenkürzel, Visitennummer und ursprünglicher Position (frontal/okzipital) versehen wurden.

Aufnahme der Bilder mit dem Optischen Kohärenztomographen

Für die Aufnahme der OCT-Bilder wurde am Optischen Kohärenztomographen die 2D-Messfunktion gewählt, die einfache zweidimensionale Querschnittsbilder generiert. Nach Eröffnen eines neuen OCT-Dokuments, Benetzung der vor der Sonde befindlichen Glasplatte mit Kontaktgel und senkrechtem Aufdrücken der Haarschäfte auf die Platte konnten die Messungen begonnen werden. Während des automatisch erfolgenden Scanvorgangs war im Sinne einer optimalen Bildqualität auf die Einhaltung der Position der Haare zu achten.

Pro Frau und Visite wurden okzipital und frontal je zehn Haare untersucht. Für jedes Haar wurden, so kopfhautnah wie möglich beginnend, fünf Messungen über einen Abstand von 1 cm durchgeführt. Damit ergaben sich für jede Probandin pro Visite okzipital und frontal je 50, also insgesamt 100 Messwerte.

Analyse der Optischen Kohärenztomographie

Ausmessen und Auswertung der OCT-Bilder geschahen mit dem Programm *IGOR Pro*. An jedem Haarquerschnitt wurden der größte (D1) sowie der kleinste Durchmesser (D2) gemessen.

2.4 Übersichtsfoto der Kopfhaare

Die Übersichtsfotos der Kopfhaare wurden aufgenommen, um den zeitlichen Ablauf des Ausfalls und des Wiederwachsens der Haare unter antineoplastischer Therapie und dabei beobachtete Besonderheiten visuell festzuhalten. Alle Aufnahmen wurden mit der Digitalkamera *Canon PowerShot A 520* angefertigt.

2.4.1 Aufnahme der Übersichtsfotos der Kopfhaare

Für das Anfertigen der Fotos wurden die Probandinnen gebeten, das Kinn weitest möglich zur Brust zu nehmen, so dass der Oberkopf gut abgebildet werden konnte. Um eine eventuelle Scheitellichtung bei noch relativ vollem Haupthaar darstellen zu können, wurde bei jeder Probandin, die genügend Haare hatte, ein Mittelscheitel gezogen.

Folgende Einstellungen wurden für das Ablichten der Übersichtsfotos an der Kamera gewählt: Das Einstellrad wurde auf Automatik (Stellung *Auto*) positioniert und der Zoom so weit betätigt, bis der Oberkopf der Probandin bildfüllend, aber im Ganzen abgebildet werden konnte.

2.5 Trichodynie-Tagebuch

Um die unter einer antineoplastischen Therapie auftretende Trichodynie, ihre Häufigkeit, Dauer, Stärke, Art sowie den Zeitpunkt des Auftretens festzuhalten, wurde für diese Studie ein Trichodynie-Tagebuch angefertigt (s. Anhang Seite 125). Das Tagebuch bot Platz für folgende Eintragungen:

- Datum, an dem die Trichodynie auftrat
- Stärke der Missempfindung auf einer Skala von 0 bis 10, wobei 0 *keine Beschwerden* und 10 die *stärkste vorstellbare Missempfindung* bedeutete
- Abhängigkeit der Perzeption von Berührung der Kopfhaut oder der Haare
- Charakter der Missempfindung.

Dazu gab es neun Auswahlmöglichkeiten: *brennend, pochend, drückend, reißend, stechend, ziehend, dumpf, bohrend* und *juckend*.

2.5.1 Führen des Trichodynie-Tagebuches

Die Studienteilnehmerinnen wurden gebeten, im Tagebuch täglich Eintragungen zur Schmerz- oder Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut und der Haare vorzunehmen. Der erste Eintrag sollte vor der ersten Chemotherapie (Gruppe C) oder vor der ersten Einnahme von Tamoxifen (Gruppe T) stattfinden und Auskunft über vorbestehende Kopfhautwahrnehmungen geben. Zusätzlich zu den oben erwähnten Angaben und Empfindungsqualitäten konnten detailliertere Beschreibungen der Beschwerden notiert werden. Um orientierend einen zeitlichen Zusammenhang von Trichodynie und Haarausfall ausmachen zu können, wurden die Probandinnen außerdem gebeten, das Voranschreiten des Haarausfalls im Heft zu dokumentieren. Auch jede weitere Notiz, wie beispielsweise über die genaue Lokalisation der Trichodynie, war erwünscht. Das Tagebuch bot Eintragungen über elf Wochen, 77 Tagen entsprechend, Platz. Es sollte geführt werden, bis der Haarausfall abgeschlossen war und keine Missempfindungen mehr auftraten. Empfand die Probandin keine Trichodynie, musste auch kein Eintrag in das Tagebuch erfolgen.

2.6 Fragebogen zur Hautzufriedenheit

Inwieweit sich die durch Chemo- oder Tamoxifentherapie hervorgerufene Alopezie auf das Selbstbild auswirkt, sollte mit dem von Kupfer, Niemeier, Brosig, Grolle und Gieler (Forschungsgruppe AG Psychosomatische Dermatologie Gießen) entworfenen Fragebogen zur Hautzufriedenheit *HautZuf-30*, im Folgenden *HautZuf* genannt, untersucht werden. Der aus dem Jahre 2003 stammende Fragebogen (s. Anhang auf Seite 134) wurde zur Erfassung der Hautwahrnehmung, des Umgangs und der Zufriedenheit mit der Haut für Gesunde und Kranke entwickelt [124]. Als tiefenpsychologisch orientierter Fragebogen dient er vor allem zur Erfassung von Aspekten der Scham, des Ekels und der Berührung. Die einzelnen Skalen sind:

- Selbstberührung
- Berührung durch Eltern
- Berührung durch Partner/Partnerin
- Ekel
- Scham.

Diesen fünf Skalen sind jeweils sechs Items zugeordnet. Der *HautZuf* setzt sich, neben einigen personenbezogenen Fragen, somit aus 30 Aussagen zusammen, von denen der Grad ihres Zutreffens angegeben werden soll. Fünf Abstufungen einer Likert-Skala stehen dabei zur Auswahl, von *trifft gar nicht zu* bis *trifft vollkommen zu*.

2.6.1 Ausfüllen des Fragebogens zur Hautzufriedenheit

Das Ausfüllen der Fragebögen war freiwillig und unabhängig von der Teilnahme an den anderen Untersuchungen dieser Studie. Willigten die Frauen ein, wurde ihnen der Fragebogen insgesamt drei Mal ausgeteilt. Ein erstes Mal sollte der HautZuf vor Beginn von Chemo- oder Tamoxifentherapie ausgefüllt werden, zu einem Zeitpunkt, an dem das Haarkleid sich im Normalzustand befand. Der HautZuf wurde außerdem nach der letzten Chemotherapie (V4), am mutmaßlichen Tiefpunkt des Haarwuchses, ausgeteilt und ein letztes Mal zwölf Wochen nach Ende der Chemotherapie (V5), wenn mit nachgewachsenen Haaren zu rechnen war. Durch das mehrmalige Ausfüllen desselben Fragebogens sollte eine Darstellung von eventuellen Veränderungen im Selbstbild bei chemotherapiebedingtem Haarausfall respektive bei Haarveränderung unter Tamoxifen ermöglicht werden.

2.7 Statistik

2.7.1 Studienziele und Endpunkte

Hauptzielparameter, primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der vorliegenden Studie war eine Erhöhung des Telogenhaaranteils auf über 25 % bei 60–80 % der Probandinnen der Gruppe C und bei 1–10 % der Probandinnen der Gruppe T.

Folgende Hypothesen sollten geprüft werden:

Nullhypothese H_0 : Der Anteil der Probandinnen in der Zytostatikagruppe mit einem Telogenhaaranteil von über 25 % ist kleiner als der in der Tamoxifengruppe

$$C_{\text{Telogenhaaranteil} > 25\%} < T_{\text{Telogenhaaranteil} > 25\%}$$

gegen

Alternativhypothese H_1 : Der Anteil von Probandinnen der Zytostatikagruppe mit einem Telogenhaaranteil von über 25 % ist größer als der in der Tamoxifengruppe

$$C_{\text{Telogenhaaranteil} > 25\%} > T_{\text{Telogenhaaranteil} > 25\%}$$

Weitere Alternativhypothesen waren:

- Zunahme des Telogenhaaranteils im Verlauf der antineoplastischen Therapien

- Abnahme von Anagenhaaranteil, Haardichte, Haardurchmesser und Hautzufriedenheit im Verlauf der antineoplastischen Therapien, sowie stärkere Abnahme von Anagenhaaranteil, Haardichte, Haardurchmesser und Hautzufriedenheit unter Zytostatikatherapie als bei Tamoxifeneinnahme
- früherer Beginn des Haarausfalls unter Zytostatika als bei Tamoxifentherapie
- Änderungen in der Haarstruktur unter Chemo- und Tamoxifentherapie
- Trichodynie betrifft nur 10 % der Patientinnen in der Zytostatika- oder Tamoxifen-gruppe.

Nebenzielparameter, sekundäre Endpunkte

Veränderungen in Anagenhaaranteil, Haardichte, Haardurchmesser, Haarform, Hautzufriedenheit und das Auftreten von Trichodynie im Verlauf und Vergleich der Therapien stellten sekundäre Endpunkte dieser Studie dar.

2.7.2 Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung erfolgte anhand des primären Endpunktes $C_{Telogenhaaranteil > 25\%} > T_{Telogenhaaranteil > 25\%}$ mittels Exaktem Test nach Fisher. Unter Verwendung eines Signifikanzniveaus $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) wurde mit einer Gruppengröße von je 17 Frauen eine Power von 81,2% erreicht. Die Berechnung der Power erfolgte mit der SAS-Prozedur Proc Power mit SAS[®] 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, USA).

2.7.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung von TrichoScan, OCT und Trichodynie-Tagebuch wurden die Statistikprogramme *IGOR Pro* (WaveMetrics, Inc., Portland, USA) in der Version 6.1 und *SPSS Statistics* 17.0 (SPSS GmbH Software, München) verwendet.

Die Hautzufriedenheitsfragebögen wurden von Professor Dr. Uwe Gieler und Privatdozent Dr. Jörg Kupfer, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Gießen, unter Verwendung von SPSS 16.0 (SPSS GmbH Software, München) ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv

3.1.1 Probandenrekrutierung und Studienablauf

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte im Zeitraum von Oktober 2007 bis September 2008 im Brustzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie im Brustzentrum der DRK Kliniken Berlin Westend und in der mit ihr kooperierenden Praxis von Dr. med. Schoenegg. Tabelle 3.1 fasst die Arten der Kontaktaufnahme zusammen.

Tabelle 3.1: Kontaktaufnahmemodalitäten.

Art der Kontaktaufnahme	behandelndes Brustzentrum	Anzahl informierter Personen ($n = 89$)	Aufnahme in die Studie ($n = 34$)
persönlich	IBZ Charité	66	24
	DRK Westend	4	2
telefonisch	IBZ Charité	7	2
	DRK Westend	4	4
CRC-Homepage	–	4	0
Aushang	IBZ Charité	4	2

Die Untersuchungen der Studienteilnehmerinnen fanden zwischen November 2007 und März 2009 statt. Der Studienablauf von Rekrutierung bis Analyse wird schematisch in Abbildung 3.1 dargestellt.

3.1.2 Probandeneigenschaften

Eine Gesamtzahl von 34 Frauen, bei denen zwischen Oktober 2007 bis August 2008 ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, wurde in die Studie eingeschlossen und entsprechend ihrer Therapie der jeweiligen Gruppe ($n_{Gruppe C} = 17$, $n_{Gruppe T} = 17$) zugeteilt. Bei Einschluss in die Studie lag der Altersdurchschnitt der Probandinnen bei $54,2 \pm 9,8$ ($\bar{x} \pm SD$) Jahren (min. 29, max. 68). Die Studienteilnehmerinnen der Chemotherapiegruppe waren mit durchschnittlich $50,3 \pm 9,9$ Jahren im T-Test für unabhängige Stichproben

3 Ergebnisse

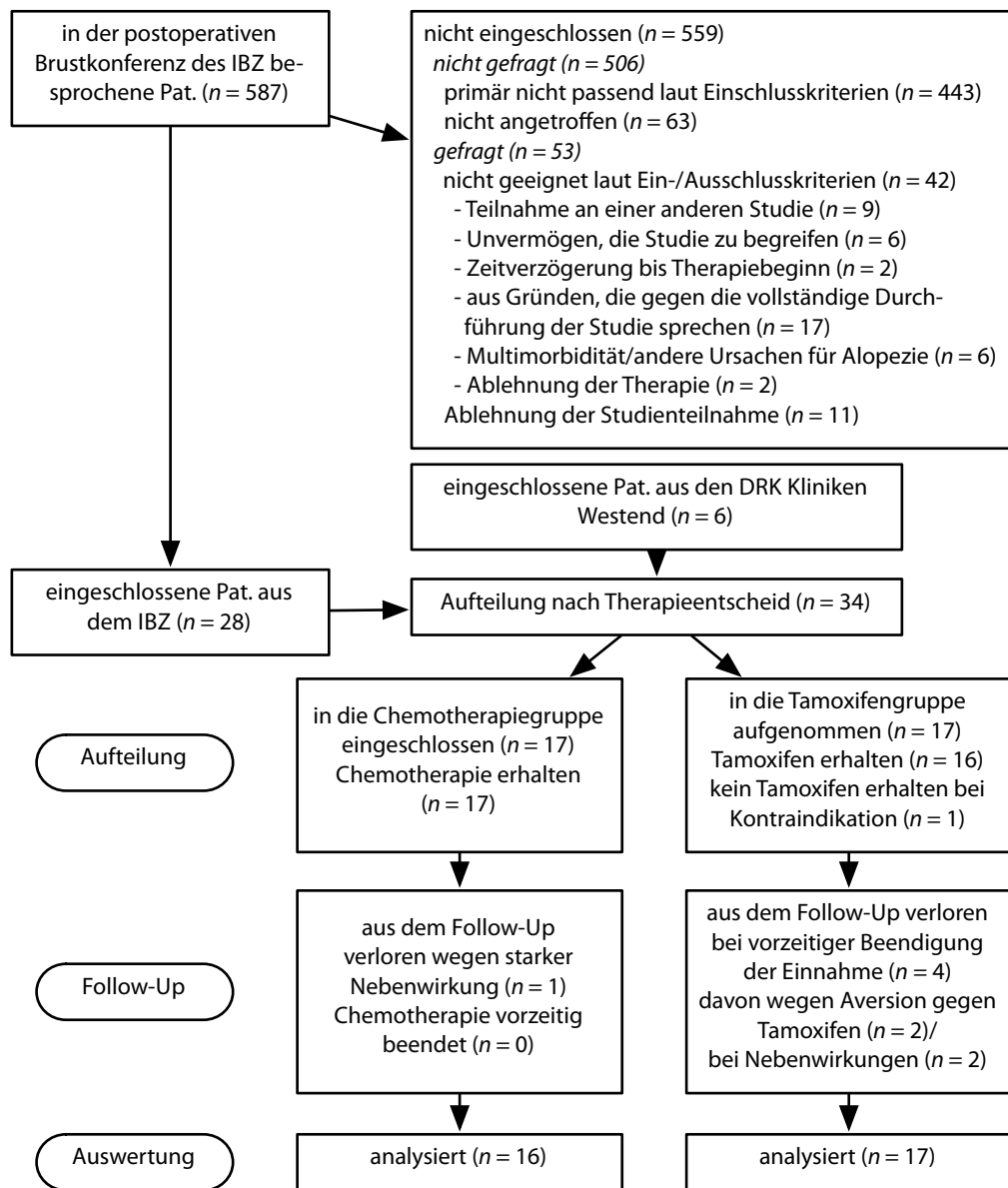


Abbildung 3.1: Ablauf der Studie von Rekrutierung der Probandinnen in Interdisziplinärem Brustzentrum der Charité (IBZ) und Brustzentrum der DRK Kliniken Westend bis zur Auswertung. TrichoScan und OCT konnten analysiert werden, wenn von mindestens einer Visite Aufnahmen vorlagen. Für Trichodynie-Tagebuch und Hautzufriedenheitsfragebogen ist die Anzahl der analysierten Personen im jeweiligen Kapitel angegeben. Pat. = Patientinnen.

mit $p = 0,009$ signifikant jünger als die Tamoxifen einnehmenden Probandinnen, deren Altersdurchschnitt bei $58,1 \pm 8,2$ Jahren lag (vgl. Abbildung 3.2).

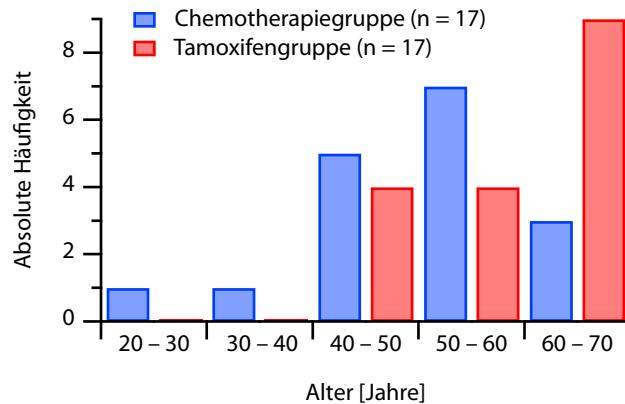


Abbildung 3.2: Alter der Studienteilnehmerinnen in Altersklassen nach Therapiegruppe.

Bei Einschluss in die Studie erfasste Charakteristika der Probandinnen sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst. Hinsichtlich Größe und Gewicht bestand zwischen den Frauen beider Gruppen kein signifikanter Unterschied. Altersbedingt war in der Tamoxifengruppe ein höherer Prozentsatz der Frauen postmenopausal. Im Vergleich zur Tamoxifengruppe (Gruppe T) erhielten in der Chemotherapiegruppe (Gruppe C) mehr Frauen eine Mastektomie ($n_{Gruppe C} = 6$, $n_{Gruppe T} = 2$). 15 Frauen aus der Tamoxifengruppe und elf aus der Chemotherapiegruppe wurden brusterhaltend operiert. Da die postoperative Bestrahlung von Tumorgewebe und Restbrust sowie Lymphabflusswegen eine obligate Ergänzung der brusterhaltenden Therapie darstellt, bei einer Mastektomie aber nur beim Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren wie beispielsweise Lymphangiome empfohlen wird [125], erhielten mehr Frauen der Tamoxifengruppe (82 %) als Frauen der Chemotherapiegruppe (71 %) eine Bestrahlung.

In Gruppe T fand sich eine vergleichsweise höhere Rate internistischer Erkrankungen (94 % vs. 76 % in Gruppe C), die durch das höhere Alter der Tamoxifen einnehmenden Frauen erklärt werden kann. In beiden Gruppen war jeweils eine Frau von einer psychiatrischen Erkrankung betroffen: Eine Probandin der Tamoxifengruppe litt an einer Angststörung und befand sich deshalb in psychoanalytischer Behandlung. In der Chemotherapiegruppe hatte eine Probandin rezidivierende Depressionen. Jenseits der Diagnosen gaben viele Probandinnen im Gespräch an, unter Ängsten zu leiden, angefangen mit der Angst vor der Operation bis zur immer wieder auftauchenden Angst vor einer Rückkehr des Brustkrebses.

Eine Frau aus Gruppe C war einige Jahre vor dieser Brustkrebserkrankung an einem kontralateralen, eine weitere an einem kontralateralen und einem ipsilateralen Mammakarzinom erkrankt. Eine positive Familienanamnese für Brustkrebs wiesen mehr Probandinnen in Gruppe C ($n = 7$) als in Gruppe T ($n = 4$) auf.

3 Ergebnisse

Tabelle 3.2: Basisdaten der Studienteilnehmerinnen nach Therapiegruppe.

	Chemotherapiegruppe (<i>n</i> = 17)	Tamoxifengruppe (<i>n</i> = 17)
Alter, $\bar{x} \pm \text{SD}$	50,3 ± 9,9 Jahre	58,1 ± 8,2 Jahre
Geschlecht, <i>n</i>		
weiblich	17 (100 %)	17 (100 %)
Größe, $\bar{x} \pm \text{SD}$	168,0 ± 5,7 cm	166,9 ± 6,0 cm
Gewicht, $\bar{x} \pm \text{SD}$	69,5 ± 13,4 kg	68,7 ± 13,6 kg
Menopausenstatus, <i>n</i>		
postmenopausal	8 (47 %)	13 (76 %)
prämenopausal	9 (53 %)	4 (24 %)
Operationsart, <i>n</i>		
brusterhaltende Therapie	11 (65 %)	15 (88 %)
Mastektomie	6 (35 %)	2 (12 %)
Radiatio, <i>n</i>	12 (71 %)	14 (82 %)
internistische Erkrankungen, <i>n</i>		
gesamt	13 (76 %)	16 (94 %)
endokrinologisch	5 (29 %)	11 (65 %)
Herz-Kreislauf-System	10 (59 %)	11 (65 %)
respiratorisch	2 (12 %)	3 (18 %)
gastroenterologisch	0 (0 %)	4 (24 %)
nephrologisch/hepatisch	4 (24 %)	4 (24 %)
Skelettsystem	4 (24 %)	4 (24 %)
Rheuma	0 (0 %)	1 (6 %)
psychiatrische Erkrankungen, <i>n</i>		
Depression	1 (6 %)	0 (0 %)
Angststörung	0 (0 %)	1 (6 %)
Anamnese für Brustkrebs, <i>n</i>		
positive Eigenanamnese	2 (12 %)	0 (0 %)
positive Familienanamnese	7 (41 %)	4 (24 %)
Anamnese für Haarerkrankungen, <i>n</i>		
Haarausfall	10 (59 %)	8 (47 %)
Alopecia areata	0 (0 %)	1 (6 %)
Operationen, <i>n</i>	14 (82 %)	14 (82 %)
Unfälle, <i>n</i>	2 (12 %)	0 (0 %)
Rauchverhalten, <i>n</i>		
Raucher	3 (18 %)	3 (18 %)
Nichtraucher	14 (82 %)	14 (82 %)

3.1.3 Tumoreigenschaften

Die Tumoren der chemotherapierten Probandinnen erhielten in der TNM-Klassifikation höhere Einstufungen als die Neoplasien der Frauen in Gruppe T (vgl. Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Tumoreigenschaften nach Therapiegruppe.

	Chemotherapiegruppe (<i>n</i> = 17)	Tamoxifengruppe (<i>n</i> = 17)
Tumorgröße nach TNM, <i>n</i>		
pT1	9 (53 %)	12 (71 %)
pT2	6 (35 %)	5 (29 %)
pT3	1 (6 %)	0 (0 %)
pT4	1 (6 %)	0 (0 %)
Lymphknotenstatus nach TNM, <i>n</i>		
pN0	6 (35 %)	16 (94 %)
pN1	8 (47 %)	1 (6 %)
pN2	2 (12 %)	0 (0 %)
pN3	1 (6 %)	0 (0 %)
Metastasen nach TNM, <i>n</i>		
M0	17 (100 %)	17 (100 %)
Grading, <i>n</i>		
G1	1 (6 %)	5 (29 %)
G2	9 (53 %)	10 (59 %)
G3	7 (41 %)	2 (12 %)
Hormonrezeptorstatus, <i>n</i>		
positiv	14 (82 %)	17 (100 %)
negativ	3 (18 %)	0 (0 %)
HER2/neu-Status, <i>n</i>		
Überexpression	2 (12 %)	0 (0 %)

Hormonrezeptorpositivität wiesen 82 % der Tumoren in der Chemotherapiegruppe und 100 % in Gruppe T auf. Eine Überexpression des Wachstumsfaktors HER2/neu war in 12 % (Gruppe C) bzw. 0 % (Gruppe T) festgestellt worden.

Die Daten sprechen insgesamt für größere, aggressivere und höher maligne Tumoren in der Chemotherapiegruppe. Dies ist insofern nicht verwunderlich, als die Tumorcharakteristika eine Grundlage für den Therapieentscheid darstellen.

3.1.4 Therapieschemata

Die Studienteilnehmerinnen der Chemotherapiegruppe wurden mit verschiedenen, in der Therapie des Mammakarzinoms üblichen Regimes [49] behandelt (vgl. Tabelle 3.4). Die Schemata wurden meist sechs mal ($\times 6$) in einem Abstand von drei Wochen (q21d) verabreicht. Die Probandinnen der Gruppe T erhielten über den gesamten Studienzeitraum (V1–V5) Tamoxifen in einer Dosierung von 20 mg/d ($n = 12$). Ausnahme hiervon bildeten Frauen, die die Einnahme aus Angst vor möglichen Nebenwirkungen und einer daraus folgenden Lebensqualitätsminderung im Studienverlauf abbrechen ($n = 2$), und Probandinnen, deren Medikation aufgrund im Rahmen der Therapie aufgetretener thrombotischer Ereignisse auf Anastrozol umgestellt worden war ($n = 2$). Bei einer Probandin entschied man sich nach V1 aufgrund von Thrombosen in der Eigenanamnese gegen die geplante Tamoxifentherapie und verabreichte primär einen Aromatasehemmer.

Tabelle 3.4: Verabreichte zytostatische Schemata in der Chemotherapiegruppe ($n = 17$).

Schema	n
FEC ^a q21d $\times 3 \rightarrow$ Doc ^b q21d $\times 3$	5
FEC q21d $\times 3 \rightarrow$ Pac ^c q21d $\times 3$	1
FEC q21d $\times 3 \rightarrow$ Pac q21d $\times 1 \rightarrow$ FEC q21d $\times 2$	1
FEC q21d $\times 6$	1
TAC ^d q21d $\times 6$	2
TC ^e q21d $\times 6$	1
TC q21d $\times 5$	1
TC q21d $\times 4$	3
TC + Her ^f q21d $\times 4$	1
TC q21d $\times 1 \rightarrow$ Pac ^g q7d $\times 6 \rightarrow$ Pac q7d $\times 5$	1

^a5-Fluorouracil 500 mg/m² Körperoberfläche (KO), Epirubicin 100 mg/m² KO, Cyclophosphamid 500 mg/m² KO.

^bDocetaxel 75–100 mg/m² KO.

^cPaclitaxel 175 mg/m² KO.

^dDoxorubicin 50 mg/m² KO, Docetaxel 75 mg/m² KO, Cyclophosphamid 500 mg/m² KO.

^eDocetaxel 75 mg/m² KO, Cyclophosphamid 600 mg/m² KO.

^fHerceptin[®] 8 mg/kg Körpergewicht (KG) als loading dose, dann 6 mg/kg KG.

^gPaclitaxel 90 mg/m² KO.

3.2 TrichoScan

3.2.1 Telogenhaaranteil

Im Vergleich der Telogenhaarraten zeigten sich für V2, V3 und V4 jeweils signifikante Gruppenunterschiede im Mann-Whitney-U-Test (vgl. Tabelle 3.5). Die Telogenhaarraten vor Studienbeginn (V1) und an der letzten Visite (V5) unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen C und T.

Tabelle 3.5: Telogenhaarraten, $\bar{x} \pm SD$ [%] zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in Gruppe C ($n = 16$) und T ($n = 17$) und Ergebnisse des Vergleichs mittels Mann-Whitney-U-Test. Blau unterlegt sind p -Werte $< 0,05$.

	Chemotherapie		Tamoxifen		p	
	frontal	okzipital	frontal	okzipital	frontal	okzipital
V1	14±5	17±4	16±6	18±5	0,569	0,973
V2	39±17	43±18	16±4	16±4	< 0,001	< 0,001
V3	65±16	57±13	16±4	16±5	< 0,001	< 0,001
V4	47±25	53±25	15±4	17±4	< 0,001	< 0,001
V5	14±8	19±8	13±5	18±6	0,490	0,352

Innerhalb der Chemotherapiegruppe stiegen die Telogenhaarraten im Verlauf der Studie bis auf 65 % (frontal) bzw. 57 % (okzipital) an. Anschließend zeigte sich eine Erniedrigung der Telogenhaarraten an V5 bis auf das Ausgangsniveau. Um die aus Tabelle 3.5 ersichtlichen Änderungen der Telogenhaarraten über den Studienverlauf auf Signifikanzen zu überprüfen, wurden die Werte zu den fünf Untersuchungszeitpunkten mit dem Wilcoxon-Test untereinander verglichen (s. Tabelle 3.6). In Gruppe C ergaben sich für frontale und okzipitale Telogenhaarraten signifikante Unterschiede beim Vergleich der Werte V1 → V2, V2 → V3 (jeweils Zunahme des Telogenhaaranteils) und V4 → V5 (Abnahme der Telogenhaarraten). Beim Vergleich der Werte vor Therapiebeginn mit denjenigen bei Studienabschluss (V1 → V5) und zwischen V3 und V4 konnten keine signifikanten Änderungen der Telogenhaarraten festgestellt werden.

In Gruppe T zeigten sich im Verlauf der 28 beobachteten Wochen keine signifikanten Änderungen des Telogenhaaranteils.

Um zu untersuchen, ob die Telogenhaarraten sich bei jüngeren Probandinnen unter einer Chemotherapie anders verhielten als bei älteren, wurden die Studienteilnehmerinnen in zwei Altersgruppen aufgeteilt. Die Subsamples *bis und mit 51 Jahre* und *über 51 Jahre* wurden mit dem Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Der Vergleich der Telogenhaarraten von Probandinnen der beiden Subgruppen ergab bis auf eine Ausnahme keine Unterschiede. Die Ausnahme stellte die frontale Telogenhaarrate an V2 dar, bei der bei den jüngeren Probandinnen eine geringere Telogenhaarrate zu verzeichnen war als bei

3 Ergebnisse

Tabelle 3.6: Vergleich der Telogenhaarraten an den unterschiedlichen Visiten in Chemotherapie- ($n = 16$) und Tamoxifengruppe ($n = 17$) mit dem Wilcoxon-Test. Blau markiert sind p -Werte $< 0,05$.

	Gruppe C		Gruppe T	
	frontal	okzipital	frontal	okzipital
V1 → V2	<0,001	0,001	0,738	0,057
V2 → V3	<0,001	0,017	0,588	0,722
V3 → V4	0,120	0,644	0,678	0,129
V4 → V5	<0,001	<0,001	0,329	0,378
V1 → V5	0,678	0,721	0,487	0,927

den älteren Frauen ($p = 0,039$). Ein Vergleich der Telogenhaarraten bei verschiedenen Schemata konnte nicht stattfinden, da die verabreichten Schemata zu homogen waren: Cyclophosphamid war in allen Regimes enthalten, taxanhaltige Therapien erhielten 16 der 17 Probandinnen.

In der Tamoxifengruppe wurde aufgrund des Fehlens von Signifikanzen auf eine Subgruppenanalyse verzichtet.

Die Untersuchung des primären Studienendpunktes, der Hypothese

$$C_{\text{Telogenhaaranteil} > 25\%} < T_{\text{Telogenhaaranteil} > 25\%},$$

ergab im Exakten Test nach Fisher für V1 und V5, dass Telogenhaarraten $> 25\%$ in Chemotherapie- und Tamoxifengruppe nicht mit statistisch signifikant unterschiedlicher Häufigkeit auftraten (vgl. Tabelle 3.7). Für V2, V3 und V4 konnte die Nullhypothese abgelehnt werden. Bei diesen Visiten traten pathologische Telogenhaarraten in der Chemotherapiegruppe häufiger auf als in der Tamoxifengruppe.

Tabelle 3.7: Auftretenshäufigkeit [%] von Telogenhaarraten $> 25\%$ in Gruppe C ($n = 16$) und T ($n = 17$) zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten und Vergleich durch den Exaktem Test nach Fisher. Blau unterlegt sind p -Werte $< 0,05$.

	Gruppe C		Gruppe T		p	
	frontal	okzipital	frontal	okzipital	frontal	okzipital
V1	0	6	6	6	0,240	0,618
V2	81	81	0	0	< 0,001	< 0,001
V3	100	100	6	0	< 0,001	< 0,001
V4	88	81	0	0	< 0,001	< 0,001
V5	6	13	0	6	0,378	0,724

3.2.2 Anagenhaaranteil

Bei vor Therapiebeginn vergleichbaren Anagenhaarraten unterschieden sich die Werte in Tamoxifen- und Chemotherapiegruppe zu V2, V3 und V4 an beiden TrichoScan-Arealen sowie zu V5 okzipital signifikant voneinander. Die Frauen der Tamoxifengruppe wiesen zu diesen Zeitpunkten jeweils höhere Werte als die Studienteilnehmerinnen aus Gruppe C auf. An der frontalen Stelle war an V5 kein Unterschied feststellbar (vgl. Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8: Anagenhaarraten, $\bar{x} \pm SD$ [%] im Studienverlauf in Gruppe C ($n = 16$) und T ($n = 17$) und Ergebnisse des Vergleichs mittels Mann-Whitney-U-Test. Blau unterlegt sind p -Werte $< 0,05$.

	Gruppe C		Gruppe T		p	
	frontal	okzipital	frontal	okzipital	frontal	okzipital
V1	86±5	83±4	84±6	82±5	0,459	0,858
V2	61±17	57±18	84±4	84±4	< 0,001	< 0,001
V3	35±16	42±13	84±4	84±5	< 0,001	< 0,001
V4	53±25	47±25	85±4	83±4	0,014	0,018
V5	87±8	81±8	87±5	82±7	0,061	0,037

Für Gruppe C zeigten sich minimale Anagenhaarraten an V3 mit 35 bzw. 42 % (frontal, okzipital). Mittels Mann-Whitney-U-Test konnte in der Chemotherapiegruppe eine Abnahme des Anagenhaaranteils für V1 → V2 und V2 → V3 frontal und okzipital sowie für die frontale Stelle von V3 auf V4 nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 3.9). Von V4 auf V5 kam es zu einer signifikanten Zunahme des Anteils der Haare in der Anagenphase.

In Gruppe T war die einzige signifikante Änderung der Anagenhaarraten von V1 auf V2 zu verzeichnen, hier kam es zu einer Zunahme der Werte für das okzipitale Areal (s. Tabellen 3.8 und 3.9).

Tabelle 3.9: Vergleich der Anagenhaarraten an den unterschiedlichen Visiten in Chemotherapie- ($n = 16$) und Tamoxifengruppe ($n = 17$) mit dem Wilcoxon-Test. Blau unterlegt sind p -Werte $< 0,05$.

	Gruppe C		Gruppe T	
	frontal	okzipital	frontal	okzipital
V1 → V2	0,001	<0,001	0,571	0,045
V2 → V3	0,001	0,020	0,827	0,937
V3 → V4	0,031	0,540	0,571	0,397
V4 → V5	<0,001	<0,001	0,089	0,854
V1 → V5	0,225	0,899	0,159	0,611

3 Ergebnisse

Bei einer innerhalb der Chemotherapiegruppe durchgeführten Subgruppenanalyse der Anagenhaarraten (*Probandinnen einschließlich 51 Jahre vs. Probandinnen über 51 Jahre*) zeigte sich im Wilcoxon-Test an Visite 2 eine frontal höhere Wachstumsrate bei den jüngeren Studienteilnehmerinnen ($p = 0,039$).

3.2.3 Haardichte

Die frontale und okzipitale Haardichte aller 34 Probandinnen war vor Beginn der jeweiligen Therapie vergleichbar. An V2, V3 und V4 zeigten sich frontal und okzipital deutlich signifikante Gruppenunterschiede, ebenso an V5 für den frontalen Bereich. Okzipital gab es zu Studienabschluss keine Differenzen. Im Gegensatz zur Situation an V2, V3 und V4, bei denen die Studienteilnehmerinnen der Gruppe C jeweils über geringere Haardichten verfügten als die Frauen der Gruppe T, wiesen die chemotherapierten Frauen zum Untersuchungszeitpunkt V5 eine frontal höhere Haardichte auf als die Probandinnen der Tamoxifengruppe (vgl. Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10: Haardichte, $\bar{x} \pm SD$ [$/\text{cm}^2$] zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in Gruppe C ($n = 16$) und T ($n = 17$) und Ergebnisse des Vergleichs mittels Mann-Whitney-U-Test. Blau unterlegt sind p -Werte $< 0,05$.

	Gruppe C		Gruppe T		p	
	frontal	okzipital	frontal	okzipital	frontal	okzipital
V1	267±70	245±47	286±93	254±53	0,604	0,689
V2	206±65	206±48	273±76	251±35	0,045	0,040
V3	64±39	106±74	295±127	258±47	< 0,001	< 0,001
V4	110±84	98±76	261±88	262±37	0,001	< 0,001
V5	273±53	276±48	263±95	257±32	0,034	0,092

Innerhalb der Chemotherapiegruppe zeigten sich die in den Tabellen 3.10 und 3.11 wiedergegebenen Werte und Entwicklungen. Minimale Werte waren für Visite 3 zu verzeichnen, die Haardichte sank auf 64 ± 39 ($\bar{x} \pm SD$) bzw. $106 \pm 74/\text{cm}^2$ (frontal, okzipital) ab. Für das frontale Areal ergaben sich keine Änderungen der Werte vor Therapie zu den Werten 28 Wochen nach dem ersten Zyklus (V1 \rightarrow V5) und von V3 \rightarrow V4. Unterschiede in der frontalen Haardichte waren feststellbar von V1 \rightarrow V2, V2 \rightarrow V3 (jeweils abnehmende Haardichte) und von V4 \rightarrow V5 (Zunahme der Haardichte von zwei Wochen auf zwölf Wochen nach Ende der Chemotherapie). Okzipital wurde von V1 \rightarrow V5 im Wilcoxon-Test eine Zunahme der Haardichte chemotherapierter Frauen festgestellt ($p = 0,017$). Signifikante Unterschiede der okzipitalen Haardichtewerte konnten außerdem von V2 \rightarrow V3 und von V4 \rightarrow V5 verzeichnet werden, keine Unterschiede zeigten sich von V1 \rightarrow V2 und von V3 \rightarrow V4.

Eine signifikante Abnahme der Haardichte in der Tamoxifengruppe für die frontale Stelle konnte von V3 \rightarrow V4 festgestellt werden ($p = 0,015$). Für eine insgesamt Abnahme

der frontalen Haardichte (V1 → V5) zeigte sich keine Signifikanz. Die Haardichte an der okzipitalen Stelle änderte sich im Studienverlauf nicht.

Tabelle 3.11: Vergleich der Haardichte im Studienverlauf in Chemotherapie- ($n = 16$) und Tamoxifengruppe ($n = 17$) mit dem Wilcoxon-Test. Blau unterlegt sind p -Werte $< 0,05$.

	Gruppe C		Gruppe T	
	frontal	okzipital	frontal	okzipital
V1 → V2	0,017	0,098	0,548	0,917
V2 → V3	<0,001	0,006	0,174	0,130
V3 → V4	0,167	0,579	0,015	0,678
V4 → V5	<0,001	<0,001	0,644	0,963
V1 → V5	0,306	0,017	0,244	0,525

Beim Vergleich zwischen Frauen verschiedener Altersklassen konnten für Gruppe C an V3 signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Bei den Probandinnen *einschließlich 51 Jahre* zeigten sich niedrigere okzipitale Haardichten ($p = 0,039$).

3.3 Optische Kohärenztomographie

3.3.1 Haardurchmesser

Die Haardurchmesser sollten laut Studienprotokoll an drei Untersuchungszeitpunkten (V1, V4, V5) bestimmt werden. Da jedoch an V4 nicht bei allen chemotherapeutisch behandelten Probandinnen ausreichend lange Haarproben gewonnen werden konnten, wurden nur die an V1 und V5 entnommenen Proben untersucht. Eine OCT-Aufnahme ist in Abbildung 3.3 gezeigt.

Der Vergleich der Haardurchmesser in Chemotherapie- und Tamoxifengruppe wurde mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. In den Vergleich gingen die über jede Person aus 50 Durchmessern gemittelten Werte ein. Für V1 konnte von keinem Gruppenunterschied bezüglich maximalem (D1) und minimalem Durchmesser (D2) ausgegangen werden, an V5 waren in Gruppe C sowohl frontal als auch okzipital signifikant niedrigere Durchmesser zu verzeichnen als bei den Frauen der Gruppe T (vgl. Tabelle 3.12).

Innerhalb der Gruppen wurden Vergleiche mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Für Gruppe C waren deutlich signifikante Unterschiede zwischen den zwei Messzeitpunkten (V1 und V5, frontal und okzipital) feststellbar. Die vor Therapiebeginn gemessenen Haardurchmesser lagen bei $88,5 \pm 12,4$ ($\bar{x} \pm SD$) bzw. $86,1 \pm 11,2$ μm (frontal,

3 Ergebnisse

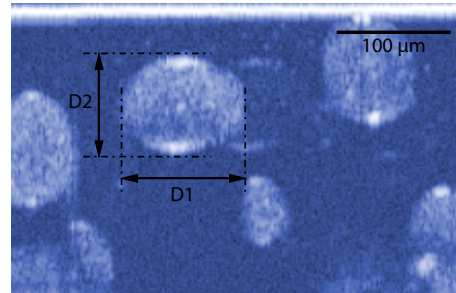


Abbildung 3.3: Ausschnitt aus einer OCT-Aufnahme von Haaren von Probandin 02_14 an V1. An jedem Haar wurden maximaler (D1) und minimaler Durchmesser (D2) bestimmt.

Tabelle 3.12: Haardurchmesser, $\bar{x} \pm SD$ [μm] in Chemotherapie- ($n = 17$) und Tamoxifen-Gruppe ($n = 17$) sowie Vergleich im Mann-Whitney-U-Test. Blau unterlegt sind p -Werte $< 0,05$.

			Gruppe C	Gruppe T	p
frontal	V1	D1	89,1±12,2	90,4±10,8	0,682
		D2	66,9± 8,0	70,1± 9,2	0,358
	V5	D1	75,9±10,3	89,8± 9,9	0,001
		D2	55,4± 6,7	72,1± 8,1	< 0,001
okzipital	V1	D1	86,3±10,8	89,3± 9,3	0,264
		D2	65,7± 6,0	69,2± 7,6	0,110
	V5	D1	74,3±10,1	90,5± 8,7	< 0,001
		D2	54,6± 7,2	71,4± 6,4	< 0,001

Tabelle 3.13: Haardurchmesser, $\bar{x} \pm SD$ [μm] an V1 und V5 in der Chemotherapiegruppe ($n = 16$) und Vergleich mit dem Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben. P -Werte $< 0,05$ sind blau unterlegt.

		V1	V5	p
frontal	D1	88,5 ^a ±12,4	75,9±10,3	0,001
	D2	66,3 ± 7,9	55,4± 6,7	< 0,001
okzipital	D1	86,1 ±11,2	74,3±10,1	< 0,001
	D2	65,2 ± 5,7	54,6± 7,2	< 0,001

^aDie sich von den Werten in Tabelle 3.12 leicht unterscheidenden Mittelwerte kommen dadurch zustande, dass für den Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben für V1 und V5 die gleiche Anzahl von Messwerten vorliegen muss. Die Werte von Studienabbrechern (Probandin C_05 in dieser Tabelle) sind daher für den gruppeninternen Vergleich nicht berücksichtigt.

okzipital, jeweils D1). Posttherapeutisch zeigten die Durchmesser mit $75,9 \pm 10,3$ (frontal, D1) bzw. $74,3 \pm 10,1 \mu\text{m}$ (okzipital, D1) eine deutliche Abnahme (vgl. Tabelle 3.13).

Die Haardurchmesser der Tamoxifengruppe änderten sich im Therapieverlauf nicht signifikant (vgl. Tabelle 3.14).

Tabelle 3.14: Haardurchmesser, $\bar{x} \pm SD$ [μm] an V1 und V5 in der Tamoxifentherapiegruppe ($n = 15$) und Vergleich mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben.

		V1	V5	p
frontal	D1	$89,5^a \pm 11,1$	$89,8 \pm 9,9$	0,720
	D2	$70,5 \pm 9,5$	$72,1 \pm 8,1$	0,188
okzipital	D1	$89,1 \pm 9,9$	$90,5 \pm 8,7$	0,359
	D2	$69,6 \pm 7,9$	$71,4 \pm 6,4$	0,271

^aDie sich von Tab. 3.12 leicht unterscheidenden Mittelwerte kommen dadurch zustande, dass für den Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben für V1 und V5 die gleiche Anzahl von Messwerten vorliegen muss. Die Werte der Studienabbrecher T_{_12} und T_{_17} sind daher für den gruppeninternen Vergleich nicht berücksichtigt.

In einem weiteren Schritt wurde nach Korrelationen zwischen dem Alter der Probandinnen und den Haardurchmessern zu den beiden Untersuchungszeitpunkten sowie zur Durchmesseränderung (V1 – V5) gesucht. In der Chemotherapiegruppe war ein höheres Alter mit einem signifikant höheren okzipitalen Haardurchmesserverlust verbunden ($p = 0,008$, Spearmans Rangkorrelationskoeffizient).

3.3.2 Haarform

Um die Haarform der Probandinnen ermitteln zu können, wurde aus D1 und D2 ein Quotient gebildet. Im Vergleich des D1/D2-Quotienten (Formfaktor) zeigten sich im Mann-Whitney-U-Test für V5 signifikante Gruppenunterschiede. An V1 waren okzipital keine unterschiedlichen Haarformen nachweisbar, frontal wies die Chemotherapiegruppe leicht höhere Quotienten auf (vgl. Tabelle 3.15).

Für die Tamoxifengruppe ergaben sich im Studienverlauf keine gruppeninternen Unterschiede bezüglich des Formfaktors. In der Chemotherapiegruppe zeigte sich an der okzipitalen, nicht aber an der frontalen Stelle eine signifikante Haarformveränderung ($p = 0,034$, Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben, siehe Abbildung 3.4).

Mit der univariaten Varianzanalyse konnte ein Einfluss des Alters auf D1/D2 an beiden Messorten und zu beiden Untersuchungszeitpunkten ausgeschlossen werden.

3 Ergebnisse

Tabelle 3.15: Formfaktor, $\bar{x} \pm SD$ in Chemotherapie- ($n = 17$) und Tamoxifengruppe ($n = 17$) sowie p -Wert im Mann-Whitney-U-Test. Blau unterlegt sind p -Werte $< 0,05$.

		Gruppe C	Gruppe T	p
frontal	V1	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	0,045
	V5	$1,4 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$< 0,001$
okzipital	V1	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	0,232
	V5	$1,4 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	0,003

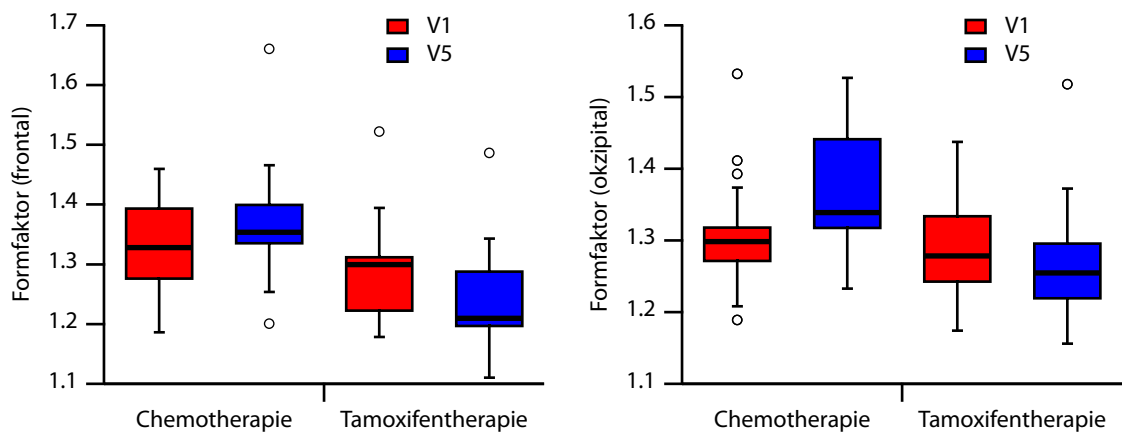


Abbildung 3.4: Formfaktor, $\bar{x} \pm SD$ in Chemotherapie- ($n = 17$) und Tamoxifengruppe ($n = 17$). Für V5 zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede. Die okzipitale Haarformveränderung innerhalb der Chemotherapiegruppe war ebenfalls signifikant.

3.4 Übersichtsfotos der Kopfhaare

3.4.1 Chemotherapiegruppe

Ablauf von Haarverlust und Wiederwachsen

Exemplarisch für den Verlauf der CIA werden im Folgenden die Fotografien von Probandin C_06 in Abbildung 3.5 erläutert. Das erste Bild zeigt den Haarstatus vor Beginn der



Abbildung 3.5: Probandin C_06 an V1–V5 als Beispiel für den normalen Ablauf von Haarverlust und Wiederwachstum bei chemotherapiebedingter Alopezie. Die Probandin erhielt eine Therapie mit TAC q21d \times 6.

antineoplastischen Therapie (V1). Nach drei Wochen (V2, 2. Bild) macht sich makroskopisch eine leichte Ausdünnung der Kopfhaare bemerkbar. An V3 (sechs Wochen nach Therapiebeginn, mittleres Bild) ist der Haarverlust stark und eindeutig zu sehen. Einzelne telogene Haare sind auf der Kopfhaut verblieben. Zwei Wochen nach Therapieende (V4, 4. Bild) hatte bei den meisten Betroffenen das Haarwachstum noch nicht wieder begonnen. Zwei Probandinnen stellten in dieser Studie eine Ausnahme dar (vgl. Abbildung 3.6). Bei ihnen hatte das Haarwachstum an V4 bereits wieder eingesetzt, was sich sowohl in den Fotografien als auch in normalisierten Telogenhaarraten widerspiegelte. Diese Frauen hatten weitere zehn Wochen später (V5, Bild ganz rechts in Abbildung 3.6) eine sehr zufriedenstellende Haardichte und Haarwachstumsraten. Bei den meisten anderen Probandinnen war bei weitgehend normalisierten Werten an V5 noch keine vollständige Haarbedeckung der Kopfhaut zu bemerken (s. Bild 5 in Abbildung 3.5).

Ausfallmuster

Bei einigen der Probandinnen war der Haarverlust frontal stärker sowie früher zu bemerken als der okzipitale. Dies ist auch Abbildung 3.7 zu entnehmen, in der der Haarstatus verschiedener Probandinnen zum Zeitpunkt V3 festgehalten ist. Bei manchen Frauen zeigten sich zusätzlich zur frontookzipitalen Zeitdifferenz im Ausfallen kleine okzipitale Haarinseln resistenter als die sie umgebenden Haarfollikel.

3 Ergebnisse



Abbildung 3.6: Probandinnen C_03 (obere Reihe) und C_01 an V1–V5. Im Gegensatz zu den anderen Studienteilnehmerinnen hatte bei diesen Frauen das Haarwachstum zu V4 schon wieder begonnen, was sich auch in normalisierten Haarparametern im TrichoScan widerspiegelte. Zu V5 zeigte sich ein dichtes Haarkleid. Verabreichte Schemata: FEC q21d \times 6 (C_03) und FEC q21d \times 3 \rightarrow Doc q21d \times 3 (C_01).

Haarstrukturveränderungen

Unter der Chemotherapie kam es im untersuchten Probandengut zu makroskopisch sichtbaren Haarstrukturänderungen. Bei einer Probandin mit ursprünglich krausen Haaren wuchsen die Haare nach Therapieende zunächst glatt nach (vgl. Abbildung 3.8). Bei anderen Frauen ($n = 2$) veränderte die Chemotherapie zuvor glattes in krauses Haar. Dies ist beispielsweise in Abbildung 3.9 zu sehen. Hier ist außerdem durch ein zusätzliches, an V2 T₂ aufgenommenes Bild dargestellt, wie schnell der Haarausfall abläuft. Neben diesen nach außen sichtbaren Veränderungen der Haarstruktur berichteten einige Probandinnen über Strukturänderungen wie glattere, rauere, schlechter oder besser frisierbare Haare. Ob diese Veränderungen reversibel waren, konnte aufgrund der Kürze der Beobachtungszeit nicht beurteilt werden.

Farbveränderungen

Veränderungen der Haarfarbe wurden von den meisten Probandinnen der Chemotherapiegruppe angegeben. Da bei vielen Frauen zum Zeitpunkt V1 keine natürliche Haarfarbe vorlag, waren diese Veränderung fotografisch nicht festhaltbar.



Abbildung 3.7: Gezeigt sind fünf verschiedene Probandinnen an V3. Zu diesem Zeitpunkt wiesen die abgebildeten Probandinnen frontal weniger Haare auf als okzipital, teilweise blieben die okzipitalen Haare auch fleckförmig stehen.



Abbildung 3.8: Probandin C_17 an V1–V5. Die Probandin hatte vor Beginn der zytostatischen Therapie lockiges bis krauses Haar, nach Ende Chemotherapie wuchs das Haar zunächst glatt nach. Verabreichte Therapie: TC q21d \times 1 \rightarrow Pac q7d \times 6 \rightarrow Pac q7d \times 5.



Abbildung 3.9: Probandin C_16 an V1, V2 T₁, V2 T₂ und V3–V5. Das zusätzliche Foto an V2 T₂ (3. Foto v. l.) ist drei Tage nach dem Foto an V2 T₁ (2. v. l.) aufgenommen und illustriert, wie schnell der einmal eingesetzte Haarfall verläuft. Die Probandin hatte bei ursprünglich glattem Haar nach Chemotherapie krauses Haar mit starker Wirbelbildung. Die Therapie erfolgte mit FEC q21d \times 3 \rightarrow Doc q21d \times 3.

3 Ergebnisse

3.4.2 Tamoxifengruppe

Von den Probandinnen der Tamoxifengruppe angegebene Veränderungen der Haare wie verstärkte Rauigkeit und schlechtere Formbarkeit waren fotografisch nicht darstellbar. Abbildung 3.10 zeigt die Übersichtsfotos zweier Frauen der Tamoxifengruppe.



Abbildung 3.10: Probandinnen T_13 und T_15 an V1–V5. Änderungen in Haarfarbe, -struktur und -dichte waren fotografisch nicht festhaltbar.

3.5 Trichodynie-Tagebuch

3.5.1 Teilnahme

Das Trichodynie-Tagebuch wurde von 15 der 17 (88 %) eine Chemotherapie erhaltenden Probandinnen ausgefüllt abgegeben. Eine Probandin der Chemotherapiegruppe war ein Drop-out, einer weiteren ging das geführte Tagebuch verloren. In der Tamoxifengruppe konnten 16 von 17 Trichodynie-Tagebüchern (94 %) ausgewertet werden. Eine Probandin, die statt des Tamoxifens primär einen Aromataseinhibitor erhielt, führte kein Tagebuch.

3.5.2 Chemotherapiegruppe

Bei allen Probandinnen der Chemotherapiegruppe traten Kopfhautmissempfindungen auf.

Die Empfindungen wurden für die Auswertung der Tagebücher in *juckende* und *nicht juckende* unterteilt. Diese Aufteilung wurde deshalb vorgenommen, weil Jucken auch im Rahmen dermatologischer Erkrankungen auftreten oder durch eine Trockenheit der Kopfhaut bedingt sein kann. Im Folgenden werden die Ausdrücke *juckende Kopfhautmissempfindungen* (Pruritus, im Folgenden mit *PR* abgekürzt), *alle Kopfhautmissempfindungen* (*KME*) und *Trichodynie* (*TD*) verwendet werden. Mit letzterem Begriff sind in der vorliegenden Arbeit nur nicht juckende Empfindungen gemeint.

Die erste Kopfhautmissempfindung verspürten die Probandinnen der Chemotherapiegruppe im Mittel an Tag 9 ± 6 , die erste nicht juckende an Tag 11 ± 5 nach dem ersten Zytostatikazyklus. Den höchsten Wert erreichten die Kopfhautsensationen (alle und nur trichodynamische) um Tag 18 ± 5 . Die Dauer von juckenden Empfindungen und Trichodynie schwankte zwischen den Probandinnen stark. Manche verspürten die Empfindungen nur einen Tag, eine Probandin war 26 Tage von Trichodynie betroffen. Die mittlere Dauer nicht juckender Empfindungen betrug 10 ± 7 Tage. Juckende Empfindungen dauerten im Mittel 9 ± 7 und maximal 22 Tage an.

Den Kopfhautmissempfindungen wurden von den chemotherapierten Probandinnen Intensitätswerte zwischen 1 und 10 zugewiesen (vgl. Tabelle 3.16 und Abbildung 3.11).

Tabelle 3.16: Intensitäten von Kopfhautmissempfindungen (KME), Trichodynie (TD) und Pruritus (PR) in der Chemotherapiegruppe ($n = 15$). Angegeben sind jeweils Anzahl und Prozentsatz der Probandinnen, die die Intensität angeben, sowie die kumulative (*kumul*) Anzahl an Tagen, an denen von irgendeiner Probandin diese Intensität angegeben wurde.

Intensität	KME (n)	KME _{kumul}	TD (n)	TD _{kumul}	PR (n)	PR _{kumul}
1	73 % (11)	104 d	53 % (8)	44 d	67 % (10)	68 d
2	87 % (13)	93 d	80 % (12)	44 d	73 % (11)	60 d
3	87 % (13)	52 d	67 % (10)	30 d	60 % (9)	25 d
4	67 % (10)	35 d	67 % (10)	31 d	40 % (6)	13 d
5	67 % (10)	34 d	67 % (10)	31 d	20 % (3)	9 d
6	33 % (5)	13 d	27 % (4)	9 d	7 % (1)	4 d
7	13 % (2)	3 d	13 % (2)	3 d	7 % (1)	2 d
8	13 % (2)	2 d	13 % (2)	2 d	7 % (1)	1 d
9	13 % (2)	3 d	13 % (2)	3 d	7 % (1)	1 d
10	7 % (1)	1 d	7 % (1)	1 d	0 % (0)	0 d

Neben *juckend* wurden folgende Empfindungscharaktere angegeben: *ziehend*, *brennend*,

3 Ergebnisse

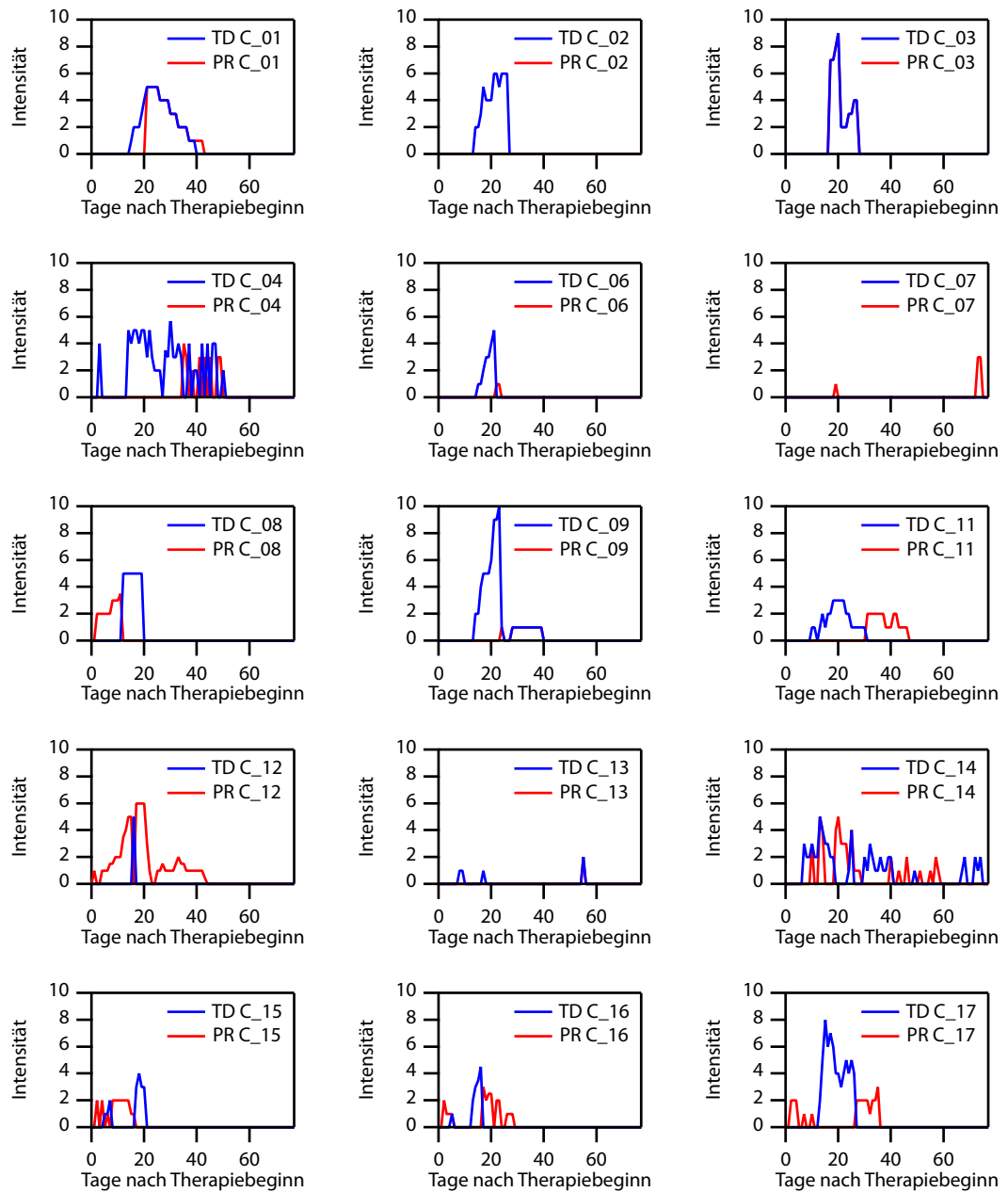


Abbildung 3.11: Intensität von Trichodynie (TD) und Jucken (PR) im zeitlichen Verlauf bei den Probandinnen der Chemotherapiegruppe ($n = 15$).

drückend, stechend, dumpf, reißend, bohrend und *pochend*. An nicht durch das Tagebuch vorgegebenen Begriffen wurde *kribbelnd* verwendet. Zwei Probandinnen verspürten Missempfindungen der Kopfhaut, deren Charakter sie nicht näher bezeichneten. Die Häufigkeiten der verschiedenen Empfindungsqualitäten fasst Tabelle 3.17 zusammen.

Tabelle 3.17: Qualitäten der Kopfhautmissempfindungen in der Chemotherapiegruppe ($n = 15$). Mehrfachnennungen waren möglich.

Qualität	Anteil (n)	kumulativ
ziehend	60 % (9)	70 d
brennend	47 % (7)	42 d
drückend	33 % (5)	26 d
stechend	20 % (3)	26 d
dumpf	20 % (3)	22 d
reißend	33 % (5)	21 d
bohrend	13 % (2)	3 d
pochend	7 % (1)	2 d
kribbelnd	7 % (1)	3 d
juckend	93 % (14)	187 d
n. a.	13 % (2)	14 d

Am häufigsten, nämlich in 93 %, wurde ein juckender Missempfindungscharakter angegeben. Ziehende Kopfhautempfindungen waren die am häufigsten verspürten trichodynamischen Sensationen, sie wurden von 60 % der Probandinnen berichtet. Im Tagebuch sollte auch protokolliert werden, ob die Kopfhautsensationen vor allem bei Kontakt mit Haaren, mit der Kopfhaut oder ohne Berührung zu fühlen waren. Wie sich deskriptiv aus Tabelle 3.18 ablesen lässt, traten die Missempfindungen im Probandengut häufiger ohne Berührung (80 %) oder bei Berührung von Kopfhaut (93 %) als bei Haarberührung (73 %) auf. Diese Beobachtungen waren im Wilcoxon-Test jedoch nicht signifikant.

Tabelle 3.18: Zusammenhang der Kopfhautmissempfindungen mit Berührung von Kopfhaut oder Haaren (Mehrfachnennungen möglich) in Gruppe C ($n = 15$).

Berührung	Anteil (n)	kumulativ
ohne	80 % (12)	175 d
Kopfhaut	93 % (14)	160 d
Haare	73 % (11)	100 d

3.5.3 Tamoxifengruppe

5 von 16 Tagebuch führenden Probandinnen der Tamoxifengruppe (31 %) berichteten das Auftreten von Kopfhautmissempfindungen. Ihr Auftretenszeitpunkt variierte in der Tamoxifengruppe stark: Die erste Missempfindung (jeweils juckend und trichodynamisch) verspürte Probandin T_07 an Tag 5, die Studienteilnehmerin T_13 an Tag 61 nach Beginn der Tabletteneinnahme. Im Durchschnitt erschien die erste juckende Empfindung an Tag 27 ± 30 , die erste trichodynamische 23 ± 26 Tage nach Therapiebeginn. Auch hinsichtlich der Dauer der Empfindungen zeigten sich große Unterschiede innerhalb der Gruppe. Die kürzeste Dauer der Kopfhautmissempfindungen betrug für juckende und trichodynamische Empfindungen jeweils einen Tag; juckende Empfindungen dauerten maximal 24 und im Mittel 12 ± 10 Tage, trichodynamische im Durchschnitt 9 ± 7 und maximal 17 Tage am Stück an.

Den Missempfindungen wurden Stärken zwischen 1 und 5 zugemessen, der Trichodynie Intensitäten von 1 bis 3. Der zeitliche Verlauf der Intensitäten ist in Abbildung 3.12 gezeigt, eine Zusammenfassung der Häufigkeiten der Intensitäten in Tabelle 3.19.

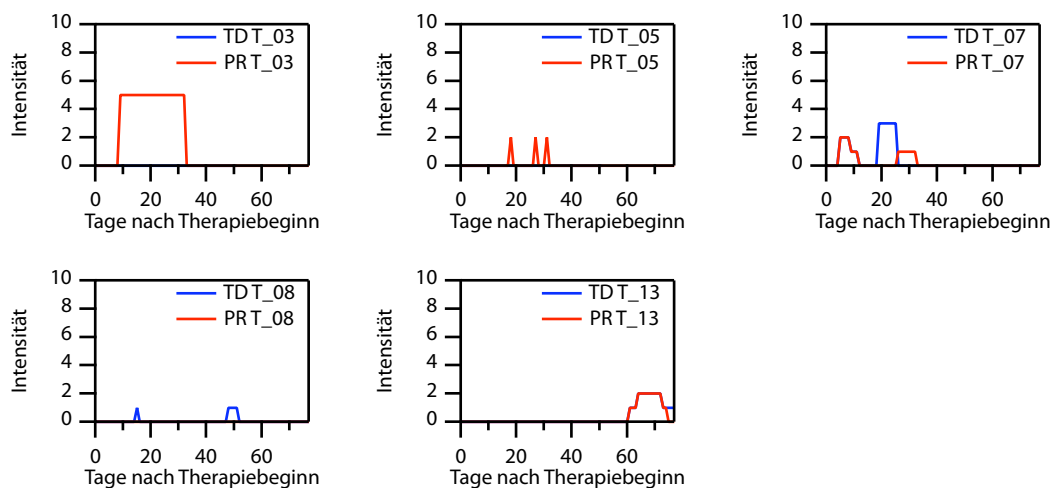


Abbildung 3.12: Intensität von Trichodynie (TD) und Jucken (PR) im zeitlichen Verlauf bei den Probandinnen der Tamoxifengruppe ($n = 5$).

An Empfindungsqualitäten gaben die Probandinnen *juckend* (80 %) und *brennend* (40 %) an. Eine Probandin (20 %) charakterisierte die Trichodynie als *kribbelnd wie Ameisenlaufen*. Tabelle 3.20 fasst zusammen, wie häufig die Qualitäten angegeben wurden.

Wie in Tabelle 3.21 aufgeführt, zeigten die Empfindungen sich häufiger bei Berührung der Kopfhaut (60 %) oder ohne Berührung (80 %) als bei Berührung der Haare (0 %). Die Unterschiede entbehren einer statistischen Signifikanz im Wilcoxon-Test.

Tabelle 3.19: Intensitäten von Kopfhautmissempfindungen (KME), Trichodynie (TD) und Pruritus (PR) in der Tamoxifengruppe ($n = 5$).

Intensität	KME (n)	KME _{kumul}	TD (n)	TD _{kumul}	PR (n)	PR _{kumul}
1	60 % (3)	23 d	60 % (3)	16 d	40 % (2)	15 d
2	60 % (3)	16 d	40 % (2)	13 d	60 % (3)	16 d
3	20 % (1)	7 d	20 % (1)	7 d	0 % (0)	0 d
4	0 % (0)	0 d	0 % (0)	0 d	0 % (0)	0 d
5	20 % (1)	24 d	0 % (0)	0 d	20 % (1)	24 d

Tabelle 3.20: Qualitäten der Kopfhautmissempfindungen in Gruppe T ($n = 5$). Mehrfachnennungen waren möglich.

Qualität	Anteil (n)	kumulativ
brennend	40 % (2)	24 d
kribbelnd	20 % (1)	7 d
juckend	80 % (4)	55 d
n. a.	20 % (1)	5 d

Tabelle 3.21: Zusammenhang der Trichodynie mit Berührung von Kopfhaut oder Haaren (Mehrfachnennungen möglich) in der Tamoxifengruppe ($n = 5$).

Berührung	Anteil (n)	kumulativ
ohne	80 % (4)	43 d
Kopfhaut	60 % (3)	23 d
Haare	0 % (0)	0 d

3.5.4 Vergleich der Therapiegruppen

100 % (15) der Frauen unter Chemotherapie ($n = 15$) und 31 % (5) der Tamoxifen einnehmenden Frauen ($n = 16$) berichteten über Kopfhautmissempfindungen. Die Trichodynie und Kopfhautmissempfindungen allgemein traten mit $p < 0,001$ (Exakter Test nach Fisher) signifikant häufiger unter einer chemotherapiebedingten Alopezie auf als unter einer Tamoxifentherapie.

Für die Ermittlung von Dauer und Intensität von Trichodynie und juckenden Empfindungen wurden in Chemotherapie- und Tamoxifengruppe die Flächen unter der Kurve (Intensität/Zeit; *Area under the curve*, AUC) berechnet und mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. Der Vergleich der AUC zwischen den Therapiegruppen ergab mit $p < 0,001$, dass sowohl Trichodynie als auch juckende Empfindungen in Gruppe C statistisch signifikant sowohl stärker waren als auch länger andauerten. Diese Beobachtung wird auch durch Abbildung 3.13 verdeutlicht, in der die Kopfhautmissempfindungsintensitäten aller Probandinnen im zeitlichen Verlauf dargestellt sind.

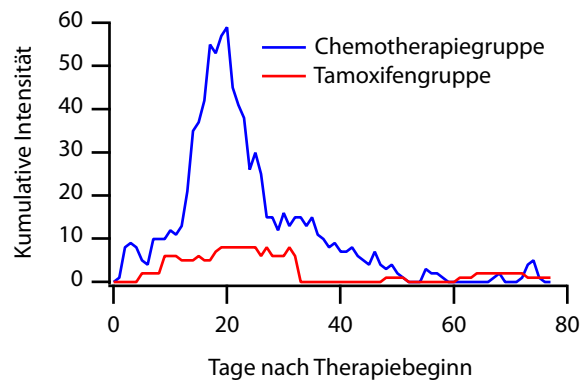


Abbildung 3.13: Kumulative Intensität der Kopfhautmissempfindungen im zeitlichen Verlauf in Chemotherapie- ($n = 15$) und Tamoxifengruppe ($n = 16$).

Unter denjenigen Frauen in Gruppe C und T, die Missempfindungen verspürten, unterschied die Trichodynie sich nicht hinsichtlich des Auftretenszeitpunktes ($p = 0,485$). Ebenso verhielt es sich mit den juckenden Empfindungen ($p = 0,773$).

3.5.5 Korrelation von Trichodynie und Telogenhaarraten

Die Telogenhaarraten, die um den 20. Tag nach der ersten Chemotherapie an V2 ermittelt worden waren, wurden auf ihren Zusammenhang mit den Kopfhautmissempfindungen untersucht. Hierzu wurde eine lineare Regression vorgenommen. Zwischen den Telogenhaarraten (frontal, okzipital) und der Stärke der Trichodynie bzw. der Missempfindungen an Tag 20 zeigten sich keine Korrelationen (s. Abbildung 3.14).

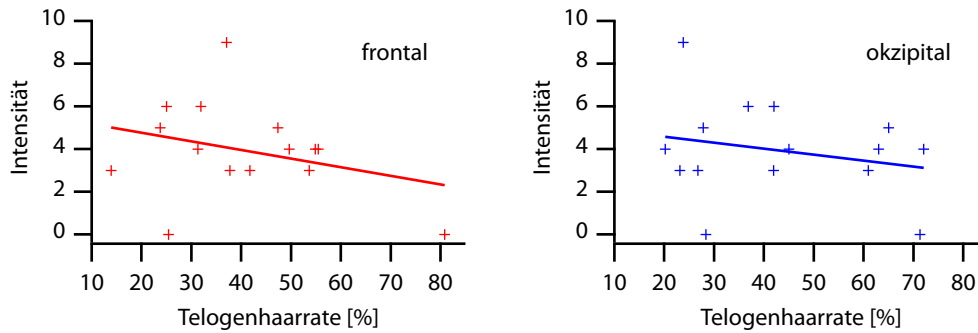


Abbildung 3.14: Intensität der Kopfhautmissempfindungen in Abhängigkeit von den Telogenhaarraten in der Chemotherapiegruppe ($n = 15$).

3.6 Fragebogen zur Hautzufriedenheit

3.6.1 Teilnahme

Die Hautzufriedenheitsfragebögen waren insgesamt drei Mal, an V1, V4 und V5, auszufüllen. Eine Auswertung war bei Abgabe von mindestens zwei ausgefüllten Bögen möglich. Tabelle 3.22 führt die Teilnehmeraten auf.

Insgesamt konnten 13 Hautzufriedenheitsfragebögenreihen aus der Gruppe der chemotherapierten Frauen ausgewertet werden. Vier Frauen (24 %) beteiligten sich nicht an der Erhebung, eine davon war ein früher Drop-out, drei (18 %) entschieden sich gegen eine Teilnahme.

Aus der Tamoxifengruppe nahmen elf Probandinnen an der Hautzufriedenheitsbefragung teil, zehn Fragebogensätze konnten ausgewertet werden. Ein Abbruch der Tamoxifentherapie war die Hauptursache für unvollständige Fragebogenreihen ($4 \hat{=} 24\%$), Gründe für die Nichtteilnahme an der Befragung waren Entscheidung gegen eine Teilnahme ($5 \hat{=} 29\%$) und früher Drop-out ($1 \hat{=} 6\%$).

Tabelle 3.22: Teilnehmerzahl an der Erhebung der Hautzufriedenheit.

Gruppe	n (%)
C	13 (76)
T	10 (59) ^a

^aDiese Zahl gilt für die Items *Selbstberührung*, *Elternberührung* und *Ekel*. Für die Themenbereiche *partnerschaftliche Berührung* und *Scham* konnten nur die Angaben von 9 Studienteilnehmerinnen ($\hat{=} 53\%$) ausgewertet werden.

3.6.2 Ergebnisse

Mittelwerte

Mittels univariater Varianzanalyse wurden die einzelnen Items mit dem Probandinnenalter als Covariable analysiert. Die Mittelwerte über alle drei Fragebögen gibt Tabelle 3.23 wieder.

Tabelle 3.23: Items des Hautzufriedenheitsfragebogens, \bar{x} nach Gruppe ($0 \hat{=}$ trifft gar nicht zu, $4 \hat{=}$ trifft vollkommen zu).

Item	Gruppe C	Gruppe T	insgesamt
Selbstberührung	2,1	2,2	2,1
Elternberührung	2,9	2,8	2,8
Partnerberührung	3,2	3,2	3,2
Ekel	2,8	2,7	2,7
Scham	1,9	1,7	1,8

Die höchste Zustimmung erzielte die Skala *partnerschaftliche Berührung* mit 3,2, die niedrigste die Scham-Skala. Das Schamempfinden der chemotherapierten Probandinnen lag um 0,2 Punkte höher als das der Frauen aus der Tamoxifengruppe. Diese Differenz war nicht signifikant. Auch innerhalb der anderen Skalen waren zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Zeitabhängige Analyse

In einem Allgemeinen Linearen Modell wurden die über die drei Untersuchungszeitpunkte angegebenen Werte miteinander verglichen (s. hierzu Tabelle 3.24 und Abbildung 3.15). Die größten Gruppenunterschiede zeigten sich für die Skala *Elternberührung*. In der Chemotherapiegruppe wurden an V1 bis V5 relativ konstante Angaben für *Elternberührung* gemacht, die Werte lagen zwischen 2,7 und 2,9. Unter den Tamoxifen einnehmenden Frauen gab es insgesamt mehr Schwankungen zu verzeichnen. Die angegebenen Werte lagen zwischen 3,0 und 3,4 und damit nicht signifikant, aber deutlich über denen der Chemotherapiegruppe. Die Werte für *Selbstberührung* blieben über den Studienverlauf in beiden Gruppen relativ konstant mit einer leicht absinkenden Tendenz in der Tamoxifengruppe. Die Werte für *partnerschaftliche Berührung* gingen unter den Tamoxifen einnehmenden Frauen im Studienverlauf stark, bei den chemotherapierten Probandinnen leicht zurück. Für *Ekel* und *Scham* zeigten sich in Gruppe C im Laufe der Studie sukzessiv ansteigende Werte. Die Tamoxifen einnehmenden Probandinnen entwickelten im Zeitverlauf ebenfalls steigende Werte für die Skala *Scham*, wohingegen die Werte für *Ekel* absanken.

3.6 Fragebogen zur Hautzufriedenheit

Tabelle 3.24: Ergebnisse des Hautzufriedenheitsfragebogens nach Item, Gruppe und Studienzeitpunkt. Es konnten Werte zwischen 0 (*trifft gar nicht zu*) und 4 (*trifft vollkommen zu*) gewählt werden. Angegeben sind neben den Werten zu V1, V4 und V5 auch die durchschnittlichen Werte über alle drei Visiten.

Item	Gruppe C	Gruppe T	insgesamt
Selbstberührung	2,1	2,2	2,1
V1	2,2	2,3	2,2
V4	2,2	2,2	2,2
V5	2,2	2,2	2,2
Elternberührung	2,9	2,8	2,8
V1	2,9	3,4	3,1
V4	2,7	3,0	2,8
V5	2,9	3,3	3,0
Partnerberührung	3,2	3,2	3,2
V1	3,1	3,3	3,1
V4	3,0	3,1	3,0
V5	3,0	2,7	3,0
Ekel	2,8	2,7	2,7
V1	2,6	2,6	2,6
V4	2,7	2,5	2,6
V5	2,9	2,4	2,7
Scham	1,9	1,7	1,8
V1	1,7	1,7	1,7
V4	1,8	1,8	1,8
V5	2,0	1,8	1,9

3 Ergebnisse

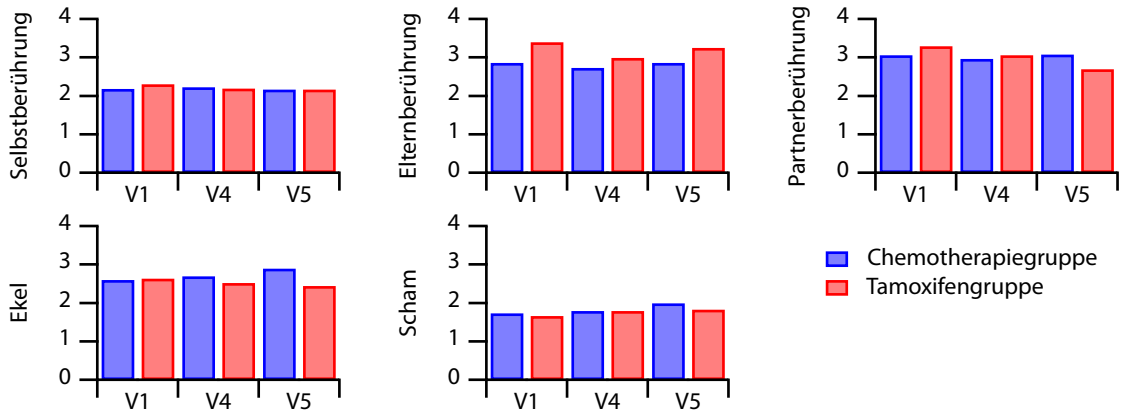


Abbildung 3.15: Werte des Hautzufriedenheitsfragebogens im Verlauf der Studie und im Vergleich der Gruppen. Die stärksten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich im Item *Elternberührung*.

Korrelationen

Um zu überprüfen, ob zwischen Eigenschaften der Probandinnen bzw. Charakteristika ihrer Tumorerkrankungen und HautZuf-Skalen zu den drei Untersuchungszeitpunkten Zusammenhänge bestanden, wurden Korrelationen nach Pearson bestimmt. Auf relativ niedrigem Korrelationsniveau ergaben sich einige Signifikanzen. Signifikant negative Korrelationen bestanden zwischen Tumorgröße und *Partner-* sowie *Elternberührung*: Je höher das Tumorstadium war, desto geringere Werte wurden für *elterliche* und *Partnerberührung* angegeben. Zwischen dem Grading der Tumorerkrankung einerseits und *Eltern-* und *Partnerberührung* andererseits zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang. Probandinnen mit einem höheren Grading zeigten gleichzeitig höhere Werte für *Eltern-* und *Partnerberührung*. Signifikante Korrelationen zeigt Tabelle 3.25.

Tabelle 3.25: Signifikante p -Werte der Pearson-Korrelationen von Items im Hautzufriedenheitsfragebogen und Charakteristika der Tumorerkrankung. Positive Zusammenhänge sind in grün, negative in blau dargestellt.

Zeitpunkt	Item	Tumorgröße	Grading
V1	Elternberührung	–	0,044
	Partnerberührung	0,025	–
V4	Elternberührung	0,008	–
	Partnerberührung	0,048	–
V5	Elternberührung	–	–
	Partnerberührung	–	0,009

4 Diskussion

Es gibt in der Dermatologie wenige Leiden, die so viel Angst und emotionale Belastungen hervorzurufen vermögen, wie der chemotherapiebedingte Haarausfall [22]. Über ein diffuses Effluvium kommt die chemotherapieinduzierte Alopezie zwei bis drei Wochen nach Verabreichung der Zytostatika zustande und bildet sich meist kurz nach Stopp der Zufuhr schädigender Substanzen zurück [38]. Das vollständige Nachwachsen der Kopfhare geschieht innerhalb von drei bis sechs Monaten nach Ende der Chemotherapie [96]. Der Ablauf der chemotherapiebedingten Alopezie ist in der Literatur häufig beschrieben [12, 19–23] und auch tierexperimentelle Studien sind veröffentlicht [16, 24]. Für die beim Nachwachsen der Haare häufig bemerkten Strukturänderungen, beispielsweise von lockigen zu glatten oder von dicken zu feineren Haaren und umgekehrt, existieren lediglich Patientenberichte [126]. An wissenschaftlichen Untersuchungen, die diese Beobachtungen stützen und ergründen könnten, mangelt es derzeit. Dasselbe Problem ergibt sich für die eine CIA begleitende Trichodynie, nach Untersuchungen und selbst Fallberichten über dieses Phänomen sucht man vergeblich.

Obwohl die chemotherapieinduzierte Alopezie eine meist temporäre Haarlosigkeit darstellt, erwägen Patienten bisweilen, eine potentiell lebensverlängernde Chemotherapie abzulehnen, um dem als traumatisierend erlebten Haarverlust zu entgehen [127]. Immer wieder gab es Bestrebungen, die Alopezie mittels verschiedenster Mittel zu verhindern oder ihre Dauer zu verkürzen [10, 13–16]. Die am besten am Menschen untersuchte Methode für die Prävention der CIA sind Kopfkühlkappen, die zu einer kältebedingten Vasokonstriktion der Kopfhautgefäße führen [128]. Mit der Perfusionsminderung werden weniger Zytostatika in die Haarfollikel transportiert, ein weiterer Effekt ist das kältebedingte Herunterfahren des Zellmetabolismus des Kapillitum [10]. Die Wirksamkeit der Kopfkühlkappen ist in randomisierten Studien belegt, jedoch bei Kombinationschemotherapien reduziert [10]. Kopfkühlkappen werden außerdem nur bei soliden Tumoren empfohlen. Bei hämatologischen Erkrankungen scheint diese Methode nicht sicher zu sein, da mit einer reduzierten Perfusion auch die Wahrscheinlichkeit von Mikrometastasen erhöht sein kann [128]. Andere, am Menschen getestete Präventionsmaßnahmen sind das scalp tourniquet, das den Blutfluss zur Kopfhaut mechanisch vermindert [11], und Injektionen von dem aus einer Taxan-Tellur-Verbindung bestehenden AS101, durch die das Ausmaß der CIA unter Carboplatin-Etoposid-Kombinationschemotherapie signifikant reduziert wird [16]. Das ebenfalls an Menschen getestete Vitamin D3 zeigte sich als ungeeignet zur Verhinderung der Alopezie [128]. 2 %-iges topisches Minoxidil ist als Präventivmaßnahme ebenfalls nicht geeignet, verkürzt aber die Zeit bis zum Wiederwachsen des Haares um bis zu 50 Tage [13].

4 Diskussion

Keiner der Präventions- und Therapiemaßnahmen hat sich bisher als ausreichend wirksam gegen alle Formen der CIA gezeigt [11, 12, 17]. Der Schwere der psychischen, sozialen und emotionalen Folgen des Haarausfalls steht also ein mangelhaftes Verständnis von Pathophysiologie, Klinik, Prävention und Therapie der chemotherapiebedingten Alopezie gegenüber. Nur eine genaue Kenntnis der grundlegenden Vorgänge und Veränderungen unter CIA ermöglicht es, Maßnahmen aufzuspüren, die sie zukünftig verhindern könnten.

Das Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war es, mittels innovativer sowie etablierter, nicht invasiver Methoden zu untersuchen, welche Veränderungen während und nach Ende einer antineoplastischen Therapie an den Haaren stattfinden. Dabei sollten nicht nur chemotherapiebedingte Haarveränderungen, sondern auch solche, die durch eine Tamoxifeneinnahme hervorgerufen werden, untersucht werden. Tamoxifenbedingte Haarveränderungen und Alopezien gelten zwar als häufig [106], sind in der medizinischen Literatur jedoch nur in Form von einzelnen Fallberichten [25, 107, 110] und wenigen tierexperimentellen Studien [115, 129–131] veröffentlicht. Klinische Untersuchungen existieren bisher nicht. Mit dieser Studie sollte diese Informationslücke zumindest für die ersten 28 Wochen der Tamoxifentherapie gefüllt werden. Eine Beobachtung früher, gegebenenfalls präklinischer Veränderungen von Haardichte und Haarwachstumsphasen durch Tamoxifentherapie sollte ermöglicht werden.

Um der vermuteten unterschiedlichen Reaktionsweise der Haare bei verschiedenen antineoplastischen Therapien (Chemotherapie, Tamoxifentherapie) gerecht zu werden, wurden die 34 an der Studie teilnehmenden Frauen in zwei Therapiegruppen eingeteilt. An etablierten Methoden kamen das TrichoScan, die Übersichtsfotografie sowie der Hautzufriedenheitsfragebogen zur Anwendung. Veränderungen von Haarstruktur und Haarform wurden mit dem in der trichologischen Diagnostik jungen Verfahren der Optischen Kohärenztomographie untersucht. Für die Beobachtung und Analyse trichodynamischer Sensationen wurde ein Tagebuch, in das täglich Eintragungen zu den Kopfhautempfindungen, ihrer Stärke und ihrem Charakter vorzunehmen waren, neu entworfen.

Im Folgenden werden die antineoplastikainduzierten Haarveränderungen und ihre Begleiterscheinungen anhand der in dieser Studie angewendeten Methoden diskutiert werden. Bei den Schlussfolgerungen dieser Untersuchung ist grundsätzlich zu beachten, dass aufgrund des rein weiblichen Probandenguts nicht auf die Situation bei Männern geschlossen werden kann. Weiterhin liegt das in der Studie erhobene Durchschnittsalter mit $54,2 \pm 9,8$ Jahren (Gruppe C: $50,3 \pm 9,9$ Jahre, Gruppe T: $58,1 \pm 8,2$ Jahre) deutlich unter dem Erkrankungsgipfel für das weibliche Mammakarzinom von 60–65 Jahren [2]. Die Studienpopulation kann damit nicht als repräsentativ für diese Erkrankung gelten. Eine Ursache für das geringere Alter der Probandinnen lag zum einen im Studiendesign begründet: Eine Teilnahme war nur Frauen bis einschließlich 68 Jahren möglich. Die Altersgrenze war gewählt worden, um einen Einfluss altersbedingter Haarveränderungen zu minimieren. Mitverantwortlich für das geringere durchschnittliche Alter der Probandinnen könnte jedoch auch sein, dass jüngere Personen sich eher zu einer Studienteilnahme bereit erklären als ältere [132], was zu einer weiteren Selektion führt.

4.1 Haarveränderungen unter antineoplastischer Therapie

4.1.1 Haarveränderungen in TrichoScan und Übersichtsfotografie

Das TrichoScan als validierte fotografische Methode hat gegenüber althergebrachten Methoden der Haaranalyse wie beispielsweise dem Trichogramm unter anderem den Vorteil, dass diese In-Situ-Messung schmerzfrei durchgeführt werden kann. Auch führt das Verfahren zu gut reproduzierbaren Ergebnissen, ist einfach durchführbar, problemlos und langfristig archivierbar und relativ untersucherunabhängig [121, 133]. Ein weiterer entscheidender Vorteil für diese Studie bestand darin, dass mit dem TrichoScan dynamische Prozesse wie Haarausfall und -wachstum, wie sie unter antineoplastischer Medikation auftreten können, durch mehrmalige Untersuchungen an derselben Person in gleicher Lokalisation darstellbar waren. Mit dem Anfertigen von Übersichtsfotografien war es möglich, die durch andere Untersuchungen wie das TrichoScan und die OCT ermittelten quantitativen Ergebnisse bildlich darzustellen.

TrichoScan-Untersuchungen und Übersichtsfotografien wurden jeweils zu fünf Zeitpunkten durchgeführt: vor Beginn der jeweiligen Therapie (V1) und drei (V2), sechs (V3), 18 (V4) und 28 (V5) Wochen nach Therapieaufnahme.

Vergleich von Haarveränderungen in TrichoScan und Übersichtsfotografie zwischen Chemotherapie- und Tamoxifengruppe

Den primären Studienendpunkt bildete die Hypothese, dass ein Telogenhaaranteil von $> 25\%$ in der Chemotherapiegruppe seltener vorliegen würde als in der Tamoxifengruppe. Das TrichoScan wertet Telogenhaarraten von $> 20\%$ bereits als Telogeneffluvium [119]. Die Toleranzgrenze von 25% war sowohl für die Nullhypothese als auch für die Studieneinschlusskriterien deshalb gewählt worden, weil bei Studienteilnahme von Frauen bis 68 Jahre mit einer altersbedingten Herabregulierung der Anagenhaarraten zu rechnen war [134], die eine Erhöhung des Telogenhaaranteils im TrichoScan zur Folge hat.

Die Nullhypothese konnte für die Studienzeitpunkte V2–V4 abgelehnt werden: Pathologisch erhöhte Telogenhaarraten traten in der Tamoxifengruppe deutlich seltener, nämlich in 0–6%, in der Chemotherapiegruppe dagegen in 81–100% auf. Während der Zeit von Haarausfall und Haarlosigkeit (V2, V3 und V4), nicht aber an V1 und V5 lagen die Telogenhaarraten der Studienteilnehmerinnen der Gruppe C signifikant über denen der Tamoxifen einnehmenden Probandinnen.

Reziprok hierzu verhielten sich die Raten der im Wachstum befindlichen Haare, die in ebendiesem Zeitraum bei den chemotherapierten Frauen signifikant niedriger waren. Zusätzlich lag an V5 für die okzipitale Stelle ein signifikanter Unterschied vor: Die Anagenhaarraten der chemotherapierten Probandinnen hatten sich noch nicht wieder an die der Frauen der Tamoxifengruppe angeglichen.

4 Diskussion

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse darf nicht vergessen werden, dass das TrichoScan streng genommen gar nicht die Telogenhaarrate wiedergibt, sondern alle nicht mehr im Wachstum befindlichen Haare zählt [119]. Die Angabe der Anagenhaarraten stimmt jedoch relativ genau mit den realen Verhältnissen überein.

Die beobachteten Unterschiede zwischen den Gruppen für V2–V4 zeigten sich ebenfalls bezüglich der Haardichte (vgl. Abbildungen 3.6, Seite 52 und 3.10, Seite 54). Diese lag für Gruppe C an V2, V3 und V4 signifikant unter der der Tamoxifen einnehmenden Frauen. Zusätzlich war an V5 an der frontalen Stelle in Gruppe C eine höhere Haardichte als in Gruppe T ausmachbar, was weiter unten noch diskutiert werden wird.

Die TrichoScan-Ergebnisse zeigen zusammenfassend einen Haarverlust in der Chemotherapiegruppe an, der zwei bis drei Wochen nach Aufnahme der Chemotherapie begann und von temporärem Verlauf war. Circa zwölf Wochen nach dem letzten Zyklus war eine weitgehende Erholung trichologischer Parameter zu verzeichnen: Die Probandinnen der Gruppe C wiesen Haarwachstumsphasen und Haardichten auf, die in etwa denen von Frauen, die keine Chemotherapie erhalten hatten, entsprachen. Ausnahmen stellten die Anagenhaarraten an der okzipitalen Stelle dar – diese hatten sich noch nicht wieder erholt – und die Haardichte am frontalen Areal, die zu diesem Zeitpunkt in der Chemotherapiegruppe signifikant größer war als die in Gruppe T.

Ob es sich bei diesen Unterschieden um passagere handelt, war durch diese Studie nicht zu klären, da die Studienvsiste nach 28 Wochen die letzte Untersuchung darstellte. Interessant wäre, innerhalb weiterer Studien zu überprüfen, ob die beobachteten Ergebnisse sich bestätigen und wie lange sie anhalten. Weitere Studien würden sich außerdem zu anderen Haartypen wie z. B. den Augenbrauen anbieten. Noch viel stärker als die Haupthaare geben sie dem Menschen ein persönliches Aussehen, weshalb ihr Verlust meist als noch entstellender erlebt wird.

Haarveränderungen der Chemotherapiegruppe in TrichoScan und Übersichtsfotografie

Mit der Untersuchung von Haarwachstumsraten und Haardichte chemotherapierter Probandinnen durch das TrichoScan konnte gezeigt werden, dass die erhobenen Werte für Haardichte, Telogen- und Anagenhaarraten im untersuchten Probandengut drei Wochen nach Therapiebeginn die für einen Haarverlust typischen Veränderungen zeigten. Die Telogenhaarraten waren zu diesem Zeitpunkt auf $39 \pm 17\%$ (frontal) bzw. $43 \pm 18\%$ (okzipital) angestiegen, der Anagenhaaranteil auf 61 ± 17 und $57 \pm 18\%$ (frontal, okzipital) abgesunken. Die mittlere Haardichte betrug an V2 $206 \pm 65/\text{cm}^2$ für die frontale und $206 \pm 48/\text{cm}^2$ für die okzipitale Stelle. Zwölf Wochen nach der letzten Chemotherapie an V5 hatten sich bis auf die bereits erwähnten Ausnahmen alle Werte wieder normalisiert. Die Ergebnisse stimmen mit dem medizinischen Wissen über Beginn der CIA (drei bis sechs Wochen nach Verabreichen des ersten Zyklus) und Nachwachsen nach ihrem Ende (drei bis sechs Monate nach dem letzten Zyklus) überein [24, 96]. Interessanterweise

stellte die okzipitale Haardichte eine Ausnahme dar. An V5 wurden okzipital signifikant höhere Werte ermittelt als vor Beginn der Chemotherapie.

Als Ursache für diese Abweichung sind zunächst methodische Fehler auszuschließen. Das TrichoScan gilt als sehr verlässliche Methode zur Ermittlung der Haardichte [121]. Es muss gleichwohl zunächst gewährleistet sein, dass die gewählten TrichoScan-Areale bei jeder Visite wiedergefunden werden. Dies kann beispielsweise durch eine Tätowierung des Untersuchungsareals oder, wie in dieser Studie geschehen, durch genaues Vermessen der TrichoScan-Stellen garantiert werden. Etwaige Messfehler können vor allem durch eine inkorrekte Handhabung des TrichoScan bedingt sein. Eine Abbildung vieler Luftblasen im Untersuchungsareal kann die Ermittlung der Haardichte in beide Richtungen beeinflussen. Vor allem kleinere Luftblasen können den Mittelteil der Haare bedecken, so dass ein in der Mitte unterbrochenes Haar vom Programm als zwei einzelne erkannt und gezählt wird. Die Haardichte würde auf diese Art als zu hoch ermittelt. Verdecken die Luftblasen dagegen viele Haare, resultiert eine falsch niedrige Haardichte. Auch eine zu geringe Einwirkzeit der Haarfarbe kann die Haardichte fälschlicherweise vermindern, ein mangelhaftes Entfernen überschüssiger Farbe zu zu hohen Ergebnissen führen. Es ist anzunehmen, dass die beschriebenen Fehler nicht erst bei der letzten Visite, sondern entweder durch alle Visiten hindurch etwa gleichmäßig oder aber von V1 nach V5 mit einer abnehmenden Häufigkeit begangen wurden. Deshalb und da die restlichen Werte für Haardichte und -wachstum glaubhaft erscheinen, kann davon ausgegangen werden, dass die okzipitale Haardichte im Gegensatz zur frontalen an V5 tatsächlich höher war.

Die Beobachtung, dass sich okzipitale und frontale Haare hinsichtlich des Zeitpunktes von Ausfallen, Wiederwachsen und Dichte unterscheiden, ist für die CIA bislang nicht beschrieben. Der chemotherapiebedingte Haarausfall wird in der Trichologie traditionell als ein akut ablaufender diffuser Haarverlust betrachtet [22]. Nach Ergebnissen von Yun und Kim kann der Haarausfall jedoch auch nach einem Muster stattfinden [23]. Die Autoren berichteten 2007 in einer Untersuchung an 64 koreanischen Patienten im Alter zwischen 3 und 74 Jahren bei 72% den Erhalt eines Haarsaumes bei einer CIA. Die Patienten waren aufgrund unterschiedlicher Malignome mit Chemotherapeutika, die den verschiedensten Zytostatikagruppen angehörten, behandelt worden. Es wurde außerdem beobachtet, dass der Haarausfall bei Frauen andere Muster annehmen kann als bei Männern [23]. Da die Ergebnisse der Studie von Yun und Kim von Patienten mit asiatischem Haar stammen, das sich vom kaukasischen Haar unterscheidet [135], und die Untersuchungen an einem gemischt-geschlechtlichen Probandengut durchgeführt wurden, können diese Beobachtungen nicht ohne Weiteres übertragen werden.

Die zeitliche Verschiebung von Wachsen und Ausfallen frontaler und okzipitaler Haare ist vom physiologischen Haarverlust bei Kindern und aus der Embryologie bekannt: In utero erfolgt die Bildung der Haarfollikel ab der 8. bis 12. Schwangerschaftswoche in einer frontookzipitalen und einer zephalokaudalen Wellenbewegung [136]. Zwischen der 16. und der 22. Woche wachsen dem Feten die ersten Haare, die so genannten Lanugohaare, die schließlich in die Telogenphase übergehen und zwischen der 32. und der 36. Woche ausfallen. Wie die Haarfollikelbildung geschehen auch Wachsen und Ausfallen der fetalen

Haare in Wellen von frontal nach okzipital und von Kopf Richtung Füße. Bei der Geburt sind die frontalen Lanugohaare meist ausgefallen und durch neue anagene Haare ersetzt, die okzipitalen Haare treten erst 8–16 Wochen nach Geburt ins Telogen ein [137]. Ihr Verlust wird als *physiologische okzipitale Alopezie* oder *Scheuerglatze* bezeichnet [138]. Die zweiten Haare wachsen etwa 4–8 Wochen lang und fallen in den ersten 3–4 Monaten nach Geburt aus. Man geht davon aus, dass die Synchronität des neonatalen Haarwachstums sich mit der Zeit verliert und die wellenförmige Bewegung von Haarwachstum und Ausfallen der Haare durch ein Mosaikmuster ersetzt wird [139].

Ob der Haarausfall unter Chemotherapie und das Wiederwachsen danach in einem Mosaikmuster stattfinden könnten, konnten die Ergebnisse des TrichoScan in dieser Arbeit nicht beantworten. Nach in der trichologischen Diagnostik üblichem Vorgehen und um den erwarteten Haarausfallmustern gerecht zu werden, wurden lediglich eine frontale und eine okzipitale Stelle beobachtet. Zwei Lokalisationen sind aber zu wenig, um ein Mosaikmuster registrieren zu können – hierfür empfähle sich die Durchführung von Studien mit mehreren TrichoScan-Arealen. Selbst dann ist jedoch unsicher, ob vor Beginn der CIA die richtigen Stellen, das heißt sowohl spätere haarlose Areale als auch solche mit Residualhaaren, zur Analyse mit dem TrichoScan ausgewählt werden würden. Auch ist die Beobachtung mehrerer Stellen ein nicht zuletzt für die Probanden aufwändiges Unterfangen und nur schwer zumutbar.

Obwohl in dieser Studie per TrichoScan kein mosaikartiges Wachstum nachweisbar war, ergaben sich makroskopisch Hinweise darauf, wie den Übersichtsaufnahmen der Kopfhare (Abbildung 3.7 auf Seite 53) zu entnehmen ist.

Die TrichoScan-Ergebnisse könnten wie erwähnt Hinweise dafür bieten, dass das Wiederwachstum frontal und okzipital mit unterschiedlicher Schnelligkeit verläuft. Diese Theorie der frontookzipitalen Verschiedenheit wird unterstützt durch die Beobachtung, dass nicht nur beim Wiederwachstum, sondern auch beim Ausfallen eine zeitliche Differenz zwischen frontaler und okzipitaler Haardichteänderung feststellbar war: Beim Vergleich der Haardichtewerte der verschiedenen Visiten untereinander war frontal bereits drei Wochen nach Verabreichung der Zytostatika eine signifikante Abnahme der Haardichte nachweisbar. An der hinteren Stelle waren die Veränderungen erst drei bis sechs Wochen nach Chemotherapiebeginn zu verzeichnen. Die okzipitale Stelle war also nicht nur nach Ende des Haarausfalls schneller nachgewachsen, sie zeigte sich auch als resistenter gegen den Haarausfall.

Die Frage nach Muster und Ablauf der CIA ist nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sie hat wünschenswerterweise auch praktische Konsequenzen. Mit zunehmendem Verständnis der CIA ergeben sich neue Möglichkeiten, in die Pathophysiologie einzugreifen. Studien zeigten jedoch auch, dass bestimmte therapeutische Maßnahmen gegen einen Haarausfall durch einzelne Chemotherapeutika oder Zytostatikakombinationen helfen, bei anderen zytostatischen Medikamenten und Schemata aber komplett wirkungslos sind [140]. Beispielsweise reduzieren AS101-Injektionen das Ausmaß der CIA unter Carboplatin/Etoposid signifikant [16]. CDK (*Cyclin-abhängige Kinase*)2-Inhibitoren verlängern die Zeit bis zum Einsetzen eines Haarausfalls unter Etoposid bei Ratten signifikant

4.1 Haarveränderungen unter antineoplastischer Therapie

[24]. Vitamin D3 ist nicht geeignet zur Prävention von durch 5-FU, nicht-liposomales Doxorubicin und Cyclophosphamid hervorgerufene Alopezien [128]. Bei Ratten ist ein monoklonaler Doxorubicin-Antikörper getestet, der gegen doxorubicininduzierte Alopezie hilft [128]. Botchkarev sieht die Notwendigkeit, verschiedene Apoptosemediatoren an menschlichen Haarfollikeln, die Zytostatika ausgesetzt waren, zu testen [24]. Dabei ist auch herauszufinden, ob die lokale Administration von Apoptoseinhibitoren die antineoplastische Aktivität der Chemotherapeutika nicht herabsetzt [24]. Aber nicht nur das Problem der pharmakologischen Inhibition von CIA gestaltet sich so komplex. Auch Kopfkühlkappen sind vor allem bei durch Taxane und Anthracycline hervorgerufenem Haarausfall wirksam [10]. Ähnlich wie beim Mammakarzinom die Therapie immer individueller wird in Abhängigkeit von der Tumorbiologie und verschiedene Brustkrebsarten unterschiedliche Therapien verlangen [46], muss je nach angewendetem Zytostatikum ein anderer präventiver oder therapeutischer Weg erforscht, ausgelotet und beschriftet werden.

Solange der chemotherapiebedingte Haarausfall noch nicht in jedem Fall verhinderbar ist, interessiert betroffene Personen neben seinem Ablauf vor allem die Frage, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit und Geschwindigkeit Wachstum, Dichte, Farbe und Struktur der Haare speziell in ihrem Fall nach Ende der Chemotherapie wieder zum vorherigen Zustand zurückkehren werden.

Innerhalb der in dieser Studie beobachteten Gruppe chemotherapierter Frauen waren bei der Rückkehr von Haardichte und -wachstumsraten auf die individuellen Ausgangswerte unterschiedliche Geschwindigkeiten zu verzeichnen. Bei zwei Frauen waren bereits zwei Wochen nach der letzten Chemotherapie bei makroskopisch guter Haardichte und -länge normalisierte Werte meßbar. Anamnestisch hatte bei diesen Probandinnen das Haarwachstum schon während der letzten ein bis zwei Zytostatikazyklen wieder eingesetzt.^d Zu Studienabschluss an V5 wiesen 9 von 16 Probandinnen (56 %) frontal und okzipital eine Haardichte über 250/cm² auf. Bei zwei Frauen war die Haardichte nur frontal normal, bei drei Frauen maß sie umgekehrt nur okzipital über 250/cm². Das TrichoScan hat die Tendenz, die Haardichte als zu niedrig anzugeben [133]. Für einen intraindividuellen Vergleich ist es jedoch gut geeignet. Bei den Frauen mit nur einem bezüglich der Haardichte normalen TrichoScan-Areal waren auch an V1 an ebendiesen Stellen subnormale Werte gemessen worden. Insofern kann die Haardichte an V5 auch bei ihnen als individuell normalisiert gewertet werden. Zwei Probandinnen hatten zu Studienabschluss frontal und okzipital keine normale Haardichte. Bei einer von ihnen zeigten sich auch vor der Chemotherapie Haardichten von unter 250/cm², so dass von keiner Verschlechterung der Haardichtewerte ausgegangen werden kann. Insgesamt hatte sich zwölf Wochen nach dem letzten Zyklus nur bei einer Probandin (6 %) die normale Haardichte nicht wieder eingestellt. Bei ebendieser Probandin war auch die frontale Telogenhaarrate an V5 nicht normalisiert. Bis auf eine weitere Probandin mit abnormal hohem okzipitalem Telogenhaaranteil waren alle anderen Telogenhaarraten an V5 im Bereich des Normalen. Trotz zeitweiliger Unterschiede in Haarwachstumsphasen und -dichte konnte per Subgruppen-

^dDiese Frauen erhielten FEC q21d × 6 ($n = 1$) und FEC q21d × 3 → Doc q21d × 3 ($n = 1$).

analyse (*Frauen bis einschließlich 51* und *Frauen über 51 Jahre*) kein Einfluss des Alters auf die Rückkehr zu den Ausgangswerten nachgewiesen werden.

Von dem in dieser Studie beobachteten mehr oder weniger schnellen Nachwachsen der Kopfhare finden sich in der Literatur auch Ausnahmen. Vor allem unter busulfanhaltiger Therapie [12, 103] aber auch nach Verabreichung anderer Zytostatikakombinationen wie Etoposid/Cyclophosphamid oder Cyclophosphamid/Thiotepa/Carboplatin [141] und nach taxanhaltiger Chemotherapie [142] sind permanente, also länger als sechs Monate anhaltende Alopezien berichtet. Yeager und Olsen schreiben in ihrer Publikation aus dem Jahre 2011 [128], dass sie aufgrund der sich häufenden Berichte von bleibenden Alopezien nach Chemotherapie im Gegensatz zu der vorherigen Praxis nun die Patienten darüber aufklärten, dass der Haarausfall zwar meist reversibel sei, in seltenen Fällen aber auch eine permanente Haarlosigkeit resultieren könne.

Selbst bei einer Beobachtungszeit nachwachsender Haare von nur drei Monaten schien unter den verabreichten Schemata in dieser Studie die Rückkehr zu normalen Haardichtewerten und Haarwachstumsphasen insgesamt zu einem hohen Prozentsatz zu funktionieren. Von welchen der wichtigsten Einflussfaktoren für die CIA wie Dosis und Halbwertszeit des Zytostatikums, Art der Verabreichung, Abstände und Anzahl der einzelnen Zyklen, Zytostatikaklassen und Zytostatikakombination [11, 17, 38, 95] ihr Verlauf und die Geschwindigkeit des Nachwachsens am stärksten abhängen, konnte nicht weiter analysiert werden. Eine Subgruppenanalyse nach Schemata innerhalb dieser Studie war nicht möglich. Die meisten Probandinnen erhielten bei stets intravenöser Verabreichung Chemotherapeutika der gleichen Zytostatikaklasse: 16 der 17 Probandinnen wurde zumindest in Teilen eine taxanhaltige Chemotherapie verabreicht. Die alkylierende Substanz Cyclophosphamid, unter der ein Haarausfall ebenso wie bei taxanhaltiger Therapie häufig zu verzeichnen ist (Alopezie unter Cyclophosphamid in $> 60\%$, unter Taxanen in $> 80\%$ [12]), war in allen Schemata enthalten. Es ist denkbar, dass der Verlauf der CIA und die Geschwindigkeit der Rückkehr zu normalen Haarwachstumsphasen und Haardichten nicht nur auf die genannten Einflussfaktoren für die CIA zurückzuführen sind, sondern auch auf individuellen Haar- und Probandeneigenschaften beruhen.

Haarveränderungen der Tamoxifengruppe in TrichoScan und Übersichtsfotografie

Die antihormonelle Therapie mit Tamoxifen erfolgt in der Regel mindestens über zweieinhalb Jahre und wird meist sogar über eine Zeitdauer von fünf Jahren durchgeführt. Zur Erhöhung der Compliance und zur Sicherung der Lebensqualität liegt es im Interesse von Medizinern und Betroffenen, die Nebenwirkungsrate während der Therapiedauer möglichst zu minimieren.

Unter den häufigen Nebenwirkungen einer Tamoxifentherapie zählt die Rote Liste auch die Alopezie auf [106]. Der tamoxifeninduzierte Haarverlust ähnelt dem einer androgenetischen Alopezie (AGA). Daneben sind auch Haarfarbveränderungen durch Tamoxifen berichtet [95, 126]. Typische Befunde von AGA und tamoxifeninduziertem Haarverlust

sind eine erhöhte frontale Telogenhaarrate und die Umwandlung von Terminalhaaren in Vellushaare [107, 115].

Eine Unterscheidung von Terminal- und Vellushaaren ist mit dem TrichoScan prinzipiell möglich [119]. Saraogi und Dhurat weisen darauf hin, dass die durch das TrichoScan angegebene Vellushaarrate in ihrer Studie nicht mit dem klinischen Schweregrad der androgenetischen Alopezie korrelierte [143]. In dieser Studie wurde die Unterscheidung von Vellus- und Terminalhaaren mit dem TrichoScan nicht genutzt.

Die durch das TrichoScan detektierbaren Haarveränderungen wurden anhand von Haardichte, Telogen- und Anagenhaarraten untersucht. Für die Tamoxifengruppe war eine Zunahme der Telogenhaarrate auf $> 25\%$ in 1–10 % der Probandinnen angenommen worden. Pathologische Telogenhaarraten zeigten sich in Gruppe T sporadisch bei ein bis maximal zwei Probandinnen. Eine Zunahme im Sinne eines Haarausfalls war nicht zu verzeichnen.

Die Anagenhaarraten der Tamoxifen einnehmenden Frauen zeigten mit einer Ausnahme ebenfalls keine Änderungen im Studienverlauf. Eine signifikante Zunahme der Anagenhaarraten zeigte sich einzig für die okzipitale Stelle von V1 auf V2. Denkbar ist, dass der genannte Unterschied untersuchungs- oder untersucherbedingt zustande kam. Wie bereits dargestellt, ist das TrichoScan als sehr verlässliche Methode bekannt. Durch verschiedene Anwendungsfehler können jedoch fehlerhafte Messwerte produziert werden. Eine falsch hohe Anagenhaarrate kann beispielsweise durch mangelhafte Rasur des TrichoScan-Areals hervorgerufen werden. Das Bedienerhandbuch sieht eine Rasur im 90° -Winkel vor, durch die die Haare in die ideale Untersuchungslänge gebracht werden [119]. Mehr noch als an der frontalen Stelle gestaltet sich die exakte Rasur am okzipitalen Areal durch die Krümmung des Hinterkopfes als schwierig. Ein selektiver Bedienungsfehler der TrichoScan-Apparatur an V2 erscheint unwahrscheinlich.

Hinsichtlich einer Veränderung der Haardichte durch Tamoxifentherapie gab es in dieser Studie keine eindeutigen Ergebnisse. Von vor Therapiebeginn auf 28 Wochen danach zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Haardichtewerte. Auch aus den Übersichtsfotografien gingen keine Hinweise auf eine Haardichteminderung hervor (vgl. Abbildung 3.10 auf Seite 54). Dennoch ergaben sich Anzeichen für eine Minderung der frontalen Haardichte. Hierzu zählt zum einen die mit $p = 0,015$ signifikante Abnahme der Haardichte am frontalen Untersuchungsareal im Zeitraum von neun (V3) bis 18 Wochen nach Therapiebeginn (V4). Dieser Zeitpunkt passt gut zu der von Gateley und Bundred sowie von Puglisi et al. berichteten Beobachtung, dass die durch Tamoxifeneinnahme induzierte Alopezie drei Monaten nach Therapiebeginn eingesetzt habe [107, 110]. Andere Fallberichte äußern nur sehr vage Angaben über den Beginn des Haarausfalls. Evrenkaya berichtet, der Haarausfall habe sich *bald* nach Aufnahme der Tamoxifeneinnahme ausgebildet [115]. Auch Ayoub spricht in seinem Fallbericht von einem *baldigen* Dünnerwerden der Haare [25].

Ein weiterer Hinweis auf eine frontal geminderte Haardichte im untersuchten Probandengut ergab sich beim Vergleich der frontalen Haardichte 28 Wochen nach Therapiebeginn

zwischen Chemotherapie- und Tamoxifengruppe: Die tamoxifentherapierten Frauen zeigten im Mann-Whitney-U-Test signifikant niedrigere Werte ($p = 0,034$) für die frontale Haardichte an V5. Vor Beginn der Therapien hatte die Haardichte sich zwischen beiden Gruppen nicht unterschieden ($p = 0,604$). Eine Minderung der frontalen Haardichte der Tamoxifen einnehmenden Probandinnen ist also nicht nachweisbar – dies könnte durch die relativ geringe Teilnehmerzahl von 17 Frauen in der Tamoxifengruppe mitverursacht sein – aber wahrscheinlich.

Die ersten Berichte über einen durch Tamoxifeneinnahme bedingten Haarausfall stammen aus dem Jahre 1997. Ayoub berichtete in diesem Jahr von einer Patientin, die aufgrund einer Brustkrebserkrankung Tamoxifen einnahm und ein Dünnerwerden aller Kopfhaare und besonders der frontalen Haare bemerkte [25]. Im selben Jahr publizierten Gateley und Bundred einen Bericht über zwei Frauen mit Alopezie nach Tamoxifeneinnahme: Bei einer 26-jährigen und einer 62-jährigen Patientin entwickelte sich jeweils drei Monate nach Beginn der Tamoxifentherapie eine Alopezie mit Ausdünnung des Scheitels und temporalem Haarverlust [110]. Bei der älteren der beiden Frauen zeigte die Alopezie sich trotz Beendigung der Tamoxifeneinnahme als irreversibel. Evrenkaya et al. berichteten von einer 29-jährigen Patientin, die eine tamoxifeninduzierte Alopezie bei sklerosierender verkapselnder Peritonitis entwickelte [115]. Die Haarveränderungen äußerten sich in einer Ausdünnung frontaler und temporaler Haare. Puglisi und Kollegen veröffentlichten 2001 einen Fallbericht einer 53-jährigen Frau, die aufgrund von Lymphknotenmetastasen eines hormonsensiblen Tumors Tamoxifen einnahm [107]. Eine milde Alopezie bildete sich bei der Patientin nach drei Monaten frontal und nuchal aus, weitere zehn Monate später bestand eine komplette Alopezie, so dass die Patientin eine Perücke benötigte.

Neben diesen Fallberichten gibt es Tierexperimente, die die Effekte des Tamoxifens auf Haarfollikel kontrolliert untersuchten. Inalöz et al. führten im Jahr 2002 eine Studie an 40 weiblichen Ratten durch, um die Wirkung des Medikaments auf Rattenhaut zu untersuchen [129]. Die Hälfte der Tiere erhielt 100 μg Tamoxifen täglich über fünf Tage s.c. ($n = 20$), den anderen 20 Ratten wurde 0,02 ml Kochsalzlösung subkutan appliziert. Nach 21 und nach 28 Tagen wurden jeweils zehn Tieren der Medikamenten- und der Kontrollgruppe Hautbiopsien entnommen. Die größten tamoxifenbedingten Hautveränderungen waren im Bereich um die und innerhalb der Haarfollikel zu sehen. Hier zeigten sich dermale Fibrose und lymphohistiozytäre inflammatorische Zellinfiltrate. Alle 20 Ratten, die Tamoxifen erhalten hatten, wiesen abnorme Haarfollikel auf. Arias und Koautoren studierten 1982 den Effekt des Tamoxifens auf Mäusefell [130]. Tamoxifencitrat wurde fertilen und kastrierten männlichen und weiblichen C57-Mäusen über insgesamt 21 Tage intraperitoneal verabreicht. Bei Beginn des Experiments wurde jeder Maus das Rückenfell geschoren, das Haarwachstum in diesem Bezirk wurde zweimal wöchentlich visuell beurteilt. Die weiblichen, nicht kastrierten Tiere ($n = 9$) zeigten durch die Tamoxifenapplikation keine Unterschiede im Haarwachstum im Vergleich zu unbehandelten, nicht kastrierten Weibchen ($n = 10$). Bei den kastrierten Weibchen ($n = 32$) konnten jedoch Unterschiede festgestellt werden: Die Medikamentenapplikation hatte einen signifikanten inhibitorischen Effekt auf das Wiederwachstum des Fells nach Rasur. Die Inhibition war dabei mit steigender Tamoxifendosis (0,01–0,1 mg/d) zunehmend. Auch Bhatia und

Kollegen veröffentlichten im Jahr 2010 eine Studie, in der die Wirkung von Tamoxifen auf das Haarwachstum von Mäusen placebokontrolliert untersucht wurde [131]. Das Tamoxifen wurde über fünf Wochen auf rasiertes Mäusefell, das danach visuell und histologisch begutachtet wurde, topisch aufgetragen. In den beiden anderen Studiengruppen, die Kochsalzlösung ($n = 8$) und Placebo-Gel ($n = 8$) erhielten, begannen nach 15–20 Tagen Haare zu wachsen. Die mit Tamoxifengel behandelten Mäuse ($n = 8$) zeigten auch nach Ende der Therapie kein Haarwachstum. Ihre Haarfollikel waren in der Telogenphase arretiert und wiesen Zeichen von Follikeldystrophie auf.

Es stellt sich die Frage, wieso in den erwähnten Studien alle Tiere von einem durch Tamoxifenanwendung hervorgerufenen Haarausfall betroffen waren, in dieser Studienpopulation aber keine eindeutigen Hinweise auf Haarverlust erbracht werden konnten. Tiermodelle können nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden [24]. Ohnemus et al. weisen in einem Artikel aus dem Jahre 2006 darauf hin, dass die Wirkung des Östrogens auf Haarfollikel speziesabhängig ist [144]. Während Östrogene an Säugtieren vornehmlich als Wachstumsinhibitor wirken, indem sie den Eintritt ins Anagen hinauszögern, die Dauer der Telogenphase verlängern und einen verfrühten Eintritt ins Katagen induzieren, werden diese Hormone beim Menschen bei Telogeneffluvium und AGA erfolgreich als Therapeutikum eingesetzt [145]. Man nimmt an, dass Östrogene beim Menschen eine Verlängerung der Anagenphase und eine Verkürzung der Telogenphase bewirken, zur Bestätigung dieser Theorie fehlt es jedoch noch an professionellen In-vitro- und klinischen Studien [144]. In-vitro-Studien ergaben bisher kontroverse und geschlechterspezifische Ergebnisse. In einer Studie von Ohnemus zeigten frontotemporale HF von Männern eine Haarschaftverlängerung durch Östrogene, bei Frauen wurde eine frontotemporale Haarschaftverlängerung durch das Hormon verhindert. An okzipitalen Haaren zeigten andere Studien für beide Geschlechter eine Inhibition der Haarschaftverlängerung [144]. Da alle Haare denselben systemischen Hormonspiegeln ausgesetzt sind, ist es wahrscheinlich, dass intrinsische Unterschiede in der Expression von Enzymen für das individuelle Verhalten der HF an den unterschiedlichen Lokalisationen verantwortlich zu machen sind [26]. Die unterschiedliche Reaktion der jeweiligen HF auf Östrogene kann mit den verschiedenen hohen Spiegeln an Aromatase, die die Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen katalysiert, in den jeweiligen HF in Übereinstimmung gebracht werden: Weibliche HF enthalten höhere Aromatase-Spiegel als männliche, die Konzentration des Enzyms ist außerdem in einem Verhältnis von 2:3 okzipital geringer als frontal [145]. Auch der Gehalt an 5α -Reduktase, das die Umwandlung von Testosteron in das wirksamere 5-Dihydrotestosteron katalysiert, ist lokalisationsabhängig: Frontale Kopfhare weisen bei Frauen einen im Vergleich zu okzipitalen Haaren erhöhten 5α -Reduktase-Spiegel auf [26].

Ein weiterer Grund, weshalb von den Tierexperimenten nicht auf die Studienpopulation geschlossen werden kann, ist, dass subkutane und topische Anwendung pharmakokinetisch nicht mit der oralen vergleichbar sind. Eine geringere Wirkung des Tamoxifens kann außerdem durch eine verminderte Aktivität des CYP2D6, das das Tamoxifen in seinen aktiven Metaboliten umwandelt, bedingt sein. Etwa 5–10 % der Kaukasier sind durch einen genetischen Polymorphismus des CYP2D6 so genannte *poor metabolizer* [146]. Bei ihnen

ist das Tamoxifen an den Krebs- wie auch an den Haarfollikelzellen weniger wirksam [147]. Hinzu kommt die Frage nach der Einnahmetreue der Patientinnen. Nach Ruddy und Partridge liegt die Compliance für eine Tamoxifeneinnahme bei 50–80 % [148]; die Tamoxifenabbrecherquote beträgt 23–28 % für Patientinnen, die an klinischen Studien teilnehmen, und 30–50 % für Frauen außerhalb von klinischen Studien [148].

Tamoxifen wird nicht nur zur Therapie des Mammakarzinoms, sondern zulassungsüberschreitend bei anderen Erkrankungen eingesetzt. Kahan und Kollegen fanden in ihrer Studie aus dem Jahre 2010 25 weitere Diagnosen, bei denen Tamoxifen off-label verordnet wurde [149]. Die zulassungsüberschreitende Anwendung machte 6 % des Tamoxifengebrauchs aus. Für die Zulassungsindikationen gilt die Therapie mit 20 mg/d als Standard [56]. Bei anderen Erkrankungen wird Tamoxifen, das in Dosierungen von 10–40 mg erhältlich ist, auch in geringeren Dosen eingenommen. Im Fallbericht von Evrenkaya et al. erhielt die Probandin bei sklerosierender verkapselnder Peritonitis eine Tamoxifendosis von 10 mg/d [115]. Auch eine Patientin mit Mastalgie über die Gateley im Jahr 1997 berichtete, wurde mit dieser Dosis therapiert [110]. Obwohl die Patientinnen mit der Hälfte der Tagesdosis der an dieser Studie teilnehmenden Probandinnen behandelt wurden, entwickelten sie schwere Alopezien. Inwieweit eine durch Tamoxifeneinnahme hervorgerufene Alopezie dosisabhängig ist, müsste in weiteren Studien herausgefunden werden.

4.1.2 Haarveränderungen in der Optischen Kohärenztomographie

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine derzeit vor allem in klinischen Studien verwendete Methode, die sich durch eine gute Reproduzierbarkeit und hohe Exaktheit auszeichnet [123, 150–152]. Sie sollte in dieser Arbeit dazu dienen, Haardurchmesser und Haarform vor Therapieaufnahme (V1) und zwei (V4) sowie zwölf Wochen (V5) nach Therapiebeginn zu ermitteln. Die per Studienprotokoll an V4 geplante OCT-Analyse musste entfallen, da zu diesem Zeitpunkt in der Chemotherapiegruppe nicht ausreichend viele und nicht genügend lange Haare gewonnen werden konnten. Diese klinische Beobachtung, dass zwei Wochen nach Therapieende noch kein gutes Wachstum stattfand (vgl. hierzu auch die Übersichtsfotografien in den Abbildungen 3.5, 3.6, 3.8 und 3.9), deckt sich mit der Tatsache, dass bei nur 2 von 16 Probandinnen (12 %) der Gruppe C an V4 normalisierte Telogenhaarraten ($< 25\%$) gefunden wurden. Abgesehen vom Problem der Haargewinnung wären veränderte Haardurchmesser und Haarformen mit der OCT nur an wachsenden Haaren nachweisbar. Telogene Haare befinden sich definitionsgemäß in der Ruhephase und produzieren daher keinen Schaft, an dem sich Veränderungen manifestieren könnten. Dem Problem der telogenen Haare entgeht man mit der Analyse einer angemessenen Anzahl an Haaren [151], was an V4 jedoch nicht möglich war.

Mit der OCT ist nicht nur wie hier geschehen eine Analyse abgeschnittener Haare möglich, auch In-vivo-Messungen sind durchführbar [123, 151, 153, 154]. Für zukünftige Studien an von CIA oder Haarausfall durch antihormonelle Therapien betroffenen Patientinnen bedeutet dies, dass eine weitere Reduktion der schwindenden Haare durch Abschneiden

vermieden werden kann. Dies vermag eventuell die Entscheidung für eine Studienteilnahme zu erleichtern.

Veränderungen des Haardurchmessers in der Chemotherapiegruppe

Mit der OCT konnten in dieser Studie zwölf Wochen nach Abschluss der Chemotherapie an V5 signifikant verminderte Haardurchmesser in Gruppe C nachgewiesen werden. Die posttherapeutisch ermittelten Mittelwerte lagen mit $75,9 \pm 10,3 \mu\text{m}$ ($\bar{x} \pm SD$) frontal und $74,3 \pm 10,1 \mu\text{m}$ okzipital deutlich unter den Werten vor Therapieaufnahme, die $89,1 \pm 12,2$ bzw. $86,3 \pm 10,8 \mu\text{m}$ (frontal, okzipital) betragen. Die Haardurchmesser nach Chemotherapie waren auch gegenüber den in der Tamoxifengruppe an V5 ermittelten Werten signifikant vermindert.

Für den Durchmesser von Terminalhaaren finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Im Buch *Hair Growth and Disorders* werden als Normwerte für den Durchmesser kaukasischer Terminalhaare $40\text{--}90 \mu\text{m}$ angegeben (vgl. Tabelle 1.2) [33]. Im Vergleich hiermit liegen die in dieser Studie an V5 erhobenen Haardurchmesser noch immer im mittleren Normbereich. Eine 2008 von Lademann publizierte Arbeit zeigte mit In-vivo-OCT-Messungen an zehn gesunden Individuen einen deutlich darüber liegenden durchschnittlichen Haardurchmesser von $110\text{--}120 \mu\text{m}$ [151]. Auch Velasco et al. ermittelten 2009 per OCT mittlere Haardurchmesser von $122 \pm 16 \mu\text{m}$ [155]. Die Untersuchungen wurden in vitro an Haaren zehn afrikanischer Probanden und mit einem anderen OCT-Gerätetyp nach anderer Messart durchgeführt. Afrikanisches und kaukasisches Haar sind nicht ohne Weiteres miteinander vergleichbar und zeigen unterschiedliche Haareigenschaften und -durchmesser [135]. Wolfram gibt in seiner Publikation Haardurchmesser von $67\text{--}78 \mu\text{m}$ für kaukasisches, $69\text{--}86 \mu\text{m}$ für asiatisches und $54\text{--}85 \mu\text{m}$ für afrikanisches Haar an [135]. Die Methode, mit der diese Durchmesser an jeweils 20 Individuen jeder Ethnie eruiert wurden, wird nicht benannt. Hrdy fand durch mikroskopische Untersuchungen unter Europäern durchschnittliche Haardurchmesser von $79 \pm 11 \mu\text{m}$ [156]. Bezogen auf die von Wolfram und Hrdy angegebenen Werte liegen die an V5 am hier untersuchten Probandengut der Chemotherapiegruppe ermittelten Haardurchmesser also eher im oberen Normbereich.

Bekannt ist, dass die Haardurchmesser nicht nur zwischen verschiedenen Ethnien, sondern auch in Abhängigkeit von Haarzyklusphase und Alter variieren [134, 157]. Ein Grund für die große Variabilität der Angaben für Haardurchmesser in der Literatur könnte sein, dass die Untersuchungen an Individuen verschiedenen Alters durchgeführt wurden.

Auch die jeweils geringen Probandengrößen und die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden könnten für die Variabilität der Ergebnisse mitverantwortlich sein. Im Vergleich mit den anderen Messmethoden scheint die OCT, eine relativ neue Technik in der Trichologie, die noch am Anfang ihrer Entwicklung steht, etwas höhere Haardurchmesser zu generieren. Es fehlt derzeit noch an Untersuchungen, die die verschiedenen Messmethoden am Haar miteinander abgleichen. An menschlicher Haut von Unterarm und Hand

4 Diskussion

gibt es bereits vergleichende Untersuchungen von OCT, Histologie und Lichtmikroskopie durch Lademann und Kollegen [154]. Sie äußern, dass die OCT aufgrund ihrer geringen Auflösung nicht geeignet sei, die exakte Dicke des Stratum corneum des Unterarms zu bestimmen; für die Hand zeigten sich gut vergleichbare Ergebnisse von lichtmikroskopischen, histologischen und OCT-Messungen [154]. Exakte Untersuchungsergebnisse mit der OCT sind laut ihrer Publikation erst ab einer Stratum-corneum-Dicke über 50 μm erreichbar [154].

Eine weitere Ursache für die in der Literatur angegebenen etwas höheren Haardurchmesser in der OCT könnte darin liegen, dass die Untersuchungen in vivo und ohne Anwendung von Druck stattfanden. Bei histologischen Schnitten kann es infolge der Aufbereitung zur Gewebsschrumpfung kommen, bei der Lichtmikroskopie können durch das Anpressen des Objektivs die zu untersuchenden Strukturen verändert werden [154].

Die hier vorgestellten Untersuchungen wurden ex vivo durchgeführt. Eine Einordnung der dabei erhaltenen Durchmesser in die Literatur ist daher sowie aufgrund der dargestellten großen Variabilität der Angaben schwer. Die beobachtete Änderung der Haardurchmesser von V1 auf V5 ist relativ zu sehen. Die mittleren Haardurchmesser nach Chemotherapie waren um 15 % kleiner als die Ausgangsdurchmesser.

In Experimenten an gesunden Probanden konnten Lademann et al. zeigen, dass mittels OCT ermittelte Haardurchmesser und -querschnitte an einzelnen Probanden für ein Haar um weniger als 4 % schwanken. Für verschiedene Haare desselben Individuums sind Abweichungen des Haarquerschnitts um bis zu 38 % möglich [151]. Stabilitätsangaben für OCT-Messungen der Durchmesser verschiedener Haare eines Individuums sind nicht bekannt.

Es ist anzunehmen, dass in dieser Studie an V1 und V5 zwar von denselben Arealen gewonnene, aber verschiedene Haare untersucht wurden. Um untersuchungsbedingte Schwankungen zu minimieren, wurde versucht, eine ausreichende Anzahl an Haaren zu gewinnen und zu analysieren. Da die Verminderung des Haardurchmessers statistisch signifikant ist, kann von einem Therapieeffekt ausgegangen werden.

Chemotherapiebedingte Minderungen des Haardurchmessers sind in der Literatur bisher nicht gut untersucht. Tosti und Pazzaglia schreiben in ihrer Publikation aus dem Jahre 2007, beim Nachwachsen könne es in seltenen Fällen zu einem bleibenden *hair thinning* kommen [95]. Ob damit eine geminderte Dichte, reduzierte Haardurchmesser oder aber eine Kombination von beidem gemeint ist, wird nicht spezifiziert. Da ein gleichzeitiges Auftreten von gemindertem Haardurchmesser und verminderter Haardichte jedoch häufig ist [157], ist wahrscheinlich, dass der Ausdruck sich auf die Kombination bezieht. Eindeutigere Hinweise auf eine Haardichteminderung nach Chemotherapie geben Tosti und Mitautoren in einem Fallbericht aus dem Jahre 2005. Berichtet wird von einer 30-jährigen und einer 22-jährigen Frau, bei denen es nach Ende einer Busulfantherapie klinisch zum Nachwachsen von dünnerem Haar mit einer geringeren Dichte kam [104]. Hinweise auf Fibrose oder Vernarbungen, die unter Busulfan auftreten können [95], ergaben

sich nicht. Die geminderte Haarfollikeldichte wurde mittels Kopfhautbiopsie nachgewiesen; die Minderung der Haardurchmesser wurde klinisch beobachtet und nicht apparativ untersucht.

Dies ist somit meines Wissens die erste Studie, in der eine Reduktion des durchschnittlichen Haardurchmessers nach Chemotherapie nachgewiesen werden konnte. Das beobachtete Absinken der Haardurchmesser muss jedoch nicht durch eine tatsächliche Abnahme des Terminalhaardurchmessers zustande kommen. Es ließe sich auch dadurch erklären, dass die nachgewachsenen Haare eine Mischung von Vellus-, Intermediär- und Terminalhaaren darstellen [158]. Tosti et al. fanden im oben erwähnten Fallbericht bei Kopfhautbiopsien an einem Kapillitium im Zustand nach Busulfantherapie zehn Vellus- (52%), drei Intermediär- und sechs Terminalhaare [104]. Als normal gilt ein Verhältnis von Terminal- zu Vellushaarzahl von 7:1 [32].

Die in dieser Studie an V5 in Gruppe C erhobenen Durchschnittswerte können bei genauerer Betrachtung der Haardurchmesser jedoch nicht durch eine erhöhte Vellushaarzahl zustande kommen. Selbst die kleinsten ermittelten Haardurchmesser von frontal 36 und okzipital 32 μm befanden sich noch oberhalb der Vellushaargrenze von 30 μm [33]. Auch wären Vellushaare zu kurz für eine Analyse per OCT. Intermediärhaare, also solche mit einem Durchmesser zwischen 30 und 59 μm , fanden sich im untersuchten Probandengut an V5 frontal in 13,4 und okzipital in 15,9%. An V1 waren frontal 1,8%, okzipital 2,9% der Haare Intermediärhaare. Der Anteil an Intermediärhaaren hatte sich also durch die Therapie vergrößert. Die verminderten durchschnittlichen Werte an V5 sind wahrscheinlich zusätzlich durch reduzierte Terminalhaardurchmesser bedingt.

Veränderungen des Haardurchmessers in der Tamoxifengruppe

In der Tamoxifengruppe konnte mittels OCT keine signifikante Änderung der Haardurchmesser zu den zwei Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen werden. Waren die Haardurchmesser vor Therapiebeginn an der frontalen Stelle mit $90,4 \pm 10,8 \mu\text{m}$ ($\bar{x} \pm SD$) größer als die an der okzipitalen Stelle ($89,8 \pm 9,9 \mu\text{m}$), so hatte sich das Verhältnis an V5 umgekehrt (frontal: $89,3 \pm 9,3 \mu\text{m}$, okzipital: $90,5 \pm 8,7 \mu\text{m}$). Diese Tendenz zu niedrigeren frontalen Haardurchmessern im Therapieverlauf könnte darauf hindeuten, dass eine frontale Miniaturisierung, wie sie für den female pattern hair loss typisch ist, begonnen hat.

Eher gegen eine Miniaturisierung spricht, dass Haare mit einem Durchmesser unter 30 μm in der Tamoxifengruppe nicht auftraten. Auch der Anteil an Intermediärhaaren blieb über den Studienverlauf weitgehend konstant (frontal: 1,1% an V1, 0,4% an V5; okzipital: 1,0% an V1, 0,3% an V5).

Ob und wie der Prozess der Miniaturisierung tatsächlich stattfindet, müsste zu einem späteren Zeitpunkt der Tamoxifeneinnahme untersucht werden. Dies könnte sich aufgrund der relativ hohen Zahl an Therapieabbruchern einer adjuvant hormonellen Behandlung [148] als schwierig gestalten.

Veränderungen der Haarform in Chemotherapie- und Tamoxifengruppe

Da das menschliche Haar nicht rund, sondern elliptisch ist, stellt sein Durchmesser nicht den exakten Messparameter dar [123, 159]. Zusätzlich können Querschnitt und Formfaktor bestimmt werden. In dieser Studie wurde zusätzlich zum größten Durchmesser D1 auch der minimale Durchmesser D2 ermittelt und daraus ein Quotient, der Formfaktor, bestimmt.

Wolfram gibt für den Formfaktor kaukasischer Haare einen Normbereich von 1,43–1,56 an [135]. Vor Therapiebeginn lag der Formfaktor in beiden Gruppen mit $1,3 \pm 0,1$ etwas darunter. In der Chemotherapiegruppe kam es im Studienverlauf zu einem nicht signifikanten Anstieg des Formfaktors auf $1,4 \pm 0,1$ für die frontale Messstelle, okzipital war die Formfaktorveränderung auf $1,4 \pm 0,1$ mit $p = 0,034$ knapp signifikant. In der Tamoxifengruppe zeigten sich an V5 dagegen gleichbleibende bis leicht verminderte Formfaktoren von $1,2 \pm 0,1$ (frontal) und $1,3 \pm 0,1$ (okzipital).

Zwar ergaben sich innerhalb der Gruppen nur schwach signifikante Veränderungen des D1/D2-Quotienten durch die Therapie, im Gruppenvergleich waren für V5 jedoch zusätzlich signifikante Unterschiede feststellbar. Als Ursache sind zunächst untersuchungsbedingte Schwankungen auszuschließen. Lademann gibt die Abweichungen des Formfaktors mit unter 4 % für ein Haar und mit 26 % für verschiedene Haare eines Individuums an [151].

Die signifikanten Unterschiede des Formfaktors zwischen den beiden Therapiegruppen an V5 könnten dafür sprechen, dass die antineoplastische Therapie strukturelle Veränderungen der Haare entweder in Gruppe C oder T induziert hat. Für das Tamoxifen sind Strukturänderungen der Haare denkbar, jedoch nicht publiziert. Häufig berichtet sind sie dagegen für nachwachsendes Haar nach einer Chemotherapie: In 65 % der Fälle treten nach einer Chemotherapie Änderungen von Haardichte, -struktur oder -farbe auf [12, 23].

Inwiefern sich die Änderung des Formfaktors in makroskopischen Haarveränderungen niederschlägt, also beispielsweise eine Umwandlung von lockiger zu glatter Haarstruktur stattfindet, müsste in einem größeren Kollektiv untersucht werden. Auch bleibt unklar, wie lange nach Ende der Chemotherapie die Haarveränderungen andauern.

4.2 Trichodynie unter antineoplastischer Therapie

Die Trichodynie ist eine schmerzhafte Empfindung von Haaren und Kopfhaut, die in Zusammenhang mit Haarausfall und insbesondere in der zentroparietalen Region auftritt. Kopfhautveränderungen zeigen sich dabei nicht. Von einigen Autoren wird die Trichodynie auch als Skalp-Dysästhesie bezeichnet, da vor allem die Kopfhaut von den schmerzhaften Empfindungen betroffen ist [160]. Bisher wurde über die Trichodynie in Zusammenhang mit Telogeneffluvium, androgenetischer Alopezie, Alopecia areata und Alope-

ciaphobie berichtet [28, 29, 100]. In Verbindung mit chemotherapieinduzierter Alopezie und Haarausfall unter Tamoxifentherapie ist die Trichodynie bislang weder in Fallberichten beschrieben noch untersucht. Ein Ziel dieser Studie war es, die Auftretenshäufigkeit trichodynamischer Empfindungen bei Haarausfall unter Chemo- und Tamoxifentherapie zu ermitteln. Analysiert werden sollten außerdem Stärke, Art, Dauer und Auftretenszeitpunkt der Trichodynie.

In der Literatur findet sich das Phänomen der Trichodynie 1960 bei Sulzberger et al. ein erstes Mal und wird dann ab 1996 häufiger untersucht und diskutiert [27, 99–101, 161]. Immer wieder wurde die Prävalenz der Trichodynie bei beiden Geschlechtern analysiert. Rebora et al. untersuchten 222 Frauen mit Haarverlust, von denen 34,2% unter einer Trichodynie litten [99]. 1998 fanden Grimalt et. al unter 578 Haarpatienten eine Prävalenz der Trichodynie von 22,1% bei Frauen und 4% bei Männern [100]. Bei Garcia-Hernandez und Camacho wird die Häufigkeit einer Trichodynie mit 38,5% bei Frauen und 4% bei Männern angegeben [101]. In einer Studie von Willimann und Trüeb wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Angabe trichodynamischer Sensationen gefunden [27]. Von den 403 an der Studie teilnehmenden Patienten mit Haarerkrankungen zeigten 20% der Frauen und 9% der Männer eine Trichodynie. Die erwähnten Publikationen lassen also eine deutlich höhere Prävalenz der Trichodynie unter Frauen als glaubwürdig erscheinen.

Aus Studien mit Schmerzpatienten ist bekannt, dass es hinsichtlich der Schmerzwahrnehmung Geschlechtsunterschiede gibt und Männer sowohl über eine höhere Schmerztoleranz als auch über eine höhere Schmerzschwelle verfügen als Frauen [162]. Paulson et al. konnten per PET nachweisen, dass die stärkere Schmerzwahrnehmung von Frauen mit einer erhöhten Aktivierung verschiedener kontralateraler zerebraler Strukturen einhergeht [163]. Es gibt aber auch Hinweise auf eine unterschiedliche Schmerzverarbeitung beider Geschlechter auf spinaler Ebene [164].

In dieser Studie, die an einem reinen Frauenkollektiv durchgeführt wurde, ergaben sich Prävalenzen der Trichodynie von 100% und 31% (Gruppe C, T). Die Prävalenz der Trichodynie unter Tamoxifeneinnahme liegt damit im für Frauen mit Haarverlust typischen Bereich von 20–40%. Unter chemotherapiebedingtem Haarausfall trat die Trichodynie obligat auf.

Wie bereits erwähnt ist die Trichodynie bisher in Zusammenhang mit Haarerkrankungen wie Telogeneffluvium, androgenetischer Alopezie und Alopecia areata beschrieben [28, 29, 100]. Kontrovers diskutiert wird, ob die Trichodynie häufiger mit dem Telogeneffluvium assoziiert sei als mit anderen Haarerkrankungen wie der androgenetischen Alopezie [27, 29, 30, 93]. Baldari et al. untersuchten 2009 die Häufigkeit einer Trichodynie in einem Kollektiv von 109 Patienten, bei denen per modifiziertem Waschtest nach Rebora [150] entweder ein Telogeneffluvium, eine androgenetische Alopezie oder beides diagnostiziert wurde [30]. Die Prävalenz der Trichodynie bei Patienten mit Telogeneffluvium bzw. Telogeneffluvium und androgenetischer Alopezie gleichzeitig betrug 50,7% und war statistisch hoch signifikant. Auch Kivanç-Altunay et al. fanden 2003 eine signifikant höhere Prävalenz der Trichodynie unter Menschen mit Telogeneffluvium als unter

solchen mit AGA [29]. Für die AGA ist eine Inzidenz von 54 % bei kaukasischen Männern zwischen 20 und 40 Jahren berichtet [108]. Bei der Frau ist die AGA mit einer Lebenszeitinzidenz von 10–30 % seltener als bei Männern [165]. Das Telogeneffluvium tritt jedoch vornehmlich bei Frauen auf [93]. Statt einer krankheitsspezifischen Ätiologie könnte somit das Geschlechterverhältnis einen Grund dafür darstellen, dass die Trichodynie beim Telogeneffluvium häufiger als bei der AGA gefunden wird. Willimann und Trüeb fanden bei 403 Patienten mit Telogeneffluvium oder AGA keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Trichodynie und der zugrunde liegenden Haarerkrankung [27]. Auch Trüeb spricht in seiner Publikation aus dem Jahre 2000 davon, dass das Telogeneffluvium sich hinsichtlich der Trichodynie nicht von der AGA unterscheidet [93]. Dass die Trichodynie ein Unterscheidungsmerkmal des Telogenefflivioms darstellt, wie Baldari postuliert, kann auch deshalb nicht zutreffen, da in dieser Studie die Trichodynie bei chemotherapiebedingtem Haarausfall noch häufiger, nämlich in 100 % auftrat.

Das Zustandekommen der Trichodynie ist bisher nicht geklärt und vermutlich polyätiologisch [27]. Rebora et al. sahen in der peribulbären Inflammation den Auslöser der Trichodynie [99]. Ein Zusammenhang der Trichodynie mit Zink, Folsäure- und Vitamin-B12-Serumspiegeln konnte von Durusoy et al. nicht bestätigt werden [166]. Willimann und Trüeb konnten bei Patienten mit Trichodynie dermatoskopisch Teleangiektasien der Kopfhaut feststellen [27]. Bei den untersuchten Patienten ergab sich eine strenge Korrelation zwischen dem Vorliegen von Teleangiektasien und dem Auftreten einer Trichodynie. Umgekehrt konnte jedoch nicht bei allen Patienten, die über trichodynamische Sensationen berichteten, Gefäßveränderungen nachgewiesen werden. Dass brennende, stechende und reißende Empfindungen mit Gefäßerweiterungen in Zusammenhang stehen können, weiß man unter anderem aus Studien mit Rosacea-Patienten. Bei einer von Lonne-Rahm et al. 1999 durchgeführten Studie reagierte unter den Patienten mit Rosacea erythematososa, für die das Auftreten von Teleangiektasien typisch ist, ein höherer Prozentsatz, nämlich 100 %, auf die Applikation von 5 %-iger Milchsäure mit allodynschen Empfindungen als in der Gruppe von an Rosacea papulopustulosa Erkrankten (68 %) [167]. Auch die gesteigerte Schmerzempfindlichkeit während eines Migräneanfalls spricht für einen Zusammenhang von Schmerz und vaskulären Veränderungen [27]. Der Schmerz des Migräneanfalls wird über vasoaktive Neuropeptide wie Substanz P und Calcitonin Gene-Related Peptide, die durch Neurone des Nervus trigeminus freigesetzt werden, getriggert [168]. Eine vermehrte Expression von Substanz P in Nachbarschaft der Haarfollikel bei von Trichodynie betroffenen Patienten wurde von Ericson und Mitarbeitern in Kopfhautbiopsien nachgewiesen [169]. Willimann und Trüeb weisen darauf hin, dass im Hinblick auf die Assoziation von sensorischen Irritationen und Gefäßveränderungen von Interesse sei, dass Substanz P gleichzeitig Schmerzmediator und Vasodilatator ist [27]. Über Substanz P sind neuroendokrines System und Immunsystem miteinander verbunden und bidirektionale Effekte erklärbar [27]. Substanz-P-vermittelt kann es zu Interaktionen zwischen Zentralnervensystem (ZNS), Hautimmunsystem und mikrovaskulärem System kommen [27]. Dies spricht für einen Einfluss nicht nur von externen Stimuli, sondern auch von psychischen und emotionalen Faktoren auf das Entstehen einer Trichodynie [27]. Immer wieder wird diskutiert, die Trichodynie trete in Zusammenhang mit Angst, Depressionen und

anderen Gemütsstörungen auf [28, 100, 160]. In einer Studie von Kivanç-Altunay et al. wurden 25 Patienten mit Trichodynie bei androgenetischer Alopezie oder Telogeneffluvium und 25 Kontrollpersonen ohne Trichodynie und ohne Haarausfall psychiatrisch untersucht [29]. 76,5 % der Patienten mit Trichodynie zeigten psychiatrische Erkrankungen. Es wurden Depressionen, Angststörungen, Dysthymien und anankastische Persönlichkeitsstörungen diagnostiziert. In der Kontrollgruppe konnten in 20 % psychiatrische Diagnosen gestellt werden, darunter Depression, Angststörung und anankastische Persönlichkeitsstörung. Ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von psychiatrischen Erkrankungen zwischen Trichodynie- und Kontrollgruppe war nicht feststellbar. Von den ursprünglich untersuchten 248 Patienten mit AGA oder Telogeneffluvium zeigten 72 eine Trichodynie, lediglich 25 von ihnen wurden jedoch psychiatrisch untersucht. Undurchsichtig bleibt, nach welchen Kriterien die Auswahl dieser 25 Patienten getroffen wurde. Durusoy und Kollegen untersuchten in ihrer Studie Patienten mit Trichodynie auf Depressionen und somatoforme Störungen mit dem Beck-Depressions-Inventar und dem Fragebogen für somatoforme Dissoziation [166]. In beiden Fragebögen erreichten von Trichodynie betroffene Patienten signifikant höhere Werte als Patienten ohne Trichodynie. Ob psychiatrische Alterationen Ursache, Folge oder Begleiterscheinung der trichodynischen Empfindungen darstellen, ist bislang nicht geklärt. Obwohl auch in dieser Studie sowohl die Trichodynie unter einer CIA als auch psychische Auswirkungen des Haarausfalls untersucht wurden, konnten keine Zusammenhänge nachgewiesen oder ausgeschlossen werden, da die Trichodynie nicht zu den Zeitpunkten des Ausfüllens der Hautzufriedenheitsfragebögen auftrat. Als ursächlicher Erklärungsansatz für die eine CIA begleitende Trichodynie erscheinen psychiatrische Erkrankungen jedoch unzureichend.

Zur Messung der Trichodynie wurde für diese Studie ein Trichodynie-Tagebuch (s. Anhang Seite 125) entworfen, das sich an konventionelle Kopfschmerztagebücher [170] anlehnt. Ein wichtiger Kritikpunkt ist, dass das Tagebuch bisher nicht validiert ist und vor dieser Studie nie angewendet wurde. Auch wurde keine Vorlaufphase zum Erhalt stabiler Ausgangswerte vor Beginn der jeweiligen Therapie und des Haarausfalls einkalkuliert. Als Bezugspunkt für die späteren Einträge fungierte lediglich ein Eintrag, der am Tag vor Beginn der antineoplastischen Therapie notiert wurde.

Schmerztagebücher ermöglichen über einen längeren Zeitraum hinweg Schmerzmessungen. Zur Einteilung des Schmerzes dienen Skalen. Gängige Skalen sind die Numerische Schätzsкала, die Visuelle Analogskala und die Verbale Schätzsкала [171]. Für das Trichodynie-Tagebuch wurde eine Visuelle Analogskala (VAS), bei der Betroffene ihre aktuelle Schmerzstärke auf einem Schmerzlineal markieren sollen, abgewandelt. Obwohl die VAS ein relativ unkompliziertes Instrument darstellt, gibt es erhebliche Unterschiede in der Fähigkeit von Betroffenen, damit umzugehen [172]. Die Benutzung einer VAS setzt die Fähigkeit des Patienten voraus, die Mehrdimensionalität von Schmerzen – zusätzlich zum Leiden durch die Schmerzen selbst kann es zu einer Beeinträchtigung von sozialem und psychischem Wohlbefinden kommen – in eine eindimensionale Skala umsetzen zu können [173]. Weitere Voraussetzungen zur Benutzung einer VAS sind ein Diskriminationsvermögen der unterschiedlichen Schmerzintensitäten und die Fähigkeit, einer bestimmten Schmerzstärke die dazugehörige Länge auf der VAS zuverlässig zuweisen zu

können [162]. Die Schmerzmessung und ebenso die Messung der Trichodynie erbringen zwar keine objektivierbaren Ergebnisse, sie sagen jedoch hinreichend viel über die individuelle Empfindungssituation aus [171].

Eine Trichodynie trat unter CIA zu 100 % auf. Dauer und Stärke variierten zwischen den einzelnen Probandinnen stark. Es ist anzunehmen, dass die Trichodynie, ähnlich wie der Schmerz, ein sehr individuelles Symptom darstellt, so dass Stärke und auch Charakter nur vom Betroffenen selbst zuverlässig angegeben werden können. Mit folgenden Adjektiven beschrieben die Probandinnen ihre Sensationen: *juckend, ziehend, brennend, drückend, stechend, dumpf, reißend, bohrend, pochend, kribbelnd*.^e *Kribbelnd* stellte eine nicht durch das Tagebuch vorgegebene, durch eine Probandin selbst notierte Empfindungsqualität dar. Bei einem weiteren Einsatz eines Trichodynie-Tagebuchs wäre die Aufnahme dieses Adjektivs zu überlegen. Einige der Attribute wurden mit höheren Stärkewerten assoziiert. Dies waren *reißend, pochend* und *bohrend*.

Bei der Analyse wurden die juckenden Empfindungen zunächst von den anderen getrennt. Immer wieder wird diskutiert, ob Jucken eine Unterform der Trichodynie darstelle oder eine eigenständige Empfindung sei. Willmann und Trüb berücksichtigten in ihrer Studie aus dem Jahr 2002 zur Trichodynie juckende Empfindungen nicht, ohne dafür Gründe zu nennen [27]. Ebenso schlossen Reborá et al. in ihrer Untersuchung Pruritus von der Trichodynie aus [99]. Hoss und Segal plädieren hingegen dafür, juckende Kopfhautempfindungen zur Trichodynie zu zählen [174]. Sie begründen dies zum einen mit der relativ häufig anzutreffenden Koexistenz von schmerzenden und juckenden Kopfhautmissempfindungen. Die Autoren argumentieren weiterhin, dass, unabhängig vom genauen Charakter, alle Kopfhautmissempfindungen zu einer gleich schwerwiegenden Einschränkung der Tätigkeiten des täglichen Lebens führen. Andererseits beobachteten sie, dass Frauen, die nur juckende Kopfhautempfindungen verspürten, im Gegensatz zu den anderen nicht auf eine Therapie mit Antidepressiva ansprachen. Für die Integration juckender Empfindungen in den Begriff der Trichodynie spricht nach Hoss und Segal außerdem, dass Schmerz und Pruritus über dieselben Nervenfasern, nämlich unmyelinisierte C-Fasern, geleitet werden [174]. Die Auffassung, dass Schmerz und Jucken über dieselben Signalwege geleitet werden, ist in der jüngeren Forschung widerlegt. Seit 1997 ist eine Subpopulation unmyelinisierter, sehr langsam leitender C-Nervenfasern in der Haut identifiziert, die nur auf histamininduziertes Jucken reagieren [175]. Außerdem sind Pruritus-sensitive Areale im menschlichen ZNS nachgewiesen worden [175]. Pruritus ist damit eine eigenständige, von der Schmerzempfindung abzugrenzende Sinnesqualität [175]. Gleichwohl gibt es Interaktionen zwischen beiden Empfindungen: Schmerzleitende Nervenbahnen können juckende Empfindungen inhibieren, andererseits kann die Unterdrückung der Schmerzverarbeitung juckende Empfindungen fördern [176]. Man geht davon aus, dass im Rückenmark die für die Weiterleitung von Juckreizinformationen zuständigen Projektionsneurone unter tonisch-inhibitorischer Kontrolle von Neuronen des schmerzverarbeitenden Systems stehen [177]. Bei Abschwächung dieser Inhibition werden die juckreizverarbeitenden Neurone disinhibiert [177].

^enach absteigender Häufigkeit geordnet.

Wie beim Jucken könnte auch bei anderen Empfindungsqualitäten diskutiert werden, ob sie trichodynamische Sensationen trefflich zu charakterisieren vermögen. Eine solche Diskussion erscheint jedoch wenig sinnvoll. Es ist davon auszugehen, dass die Trichodynie nicht durch ein bestimmten Charakter, sondern am besten durch alle Qualitäten zusammen beschrieben wird.

Zwar ist anzunehmen, dass die Trichodynieintensität individuell ausfällt, dennoch wurde in dieser Studie ein Zeitpunkt der stärksten Empfindungen ermittelt. Dieser Zeitpunkt (Tag 18 ± 5) lag in Gruppe C sehr nahe am Beginn des subjektiven Haarausfalls, der von den Probandinnen durchschnittlich mit Tag 15 ± 1 angegeben wurde. Sowohl Willimann und Trüeb als auch Reborá et al. schreiben, dass die Trichodynie unabhängig von Stärke, Aktivität und Beginn des Haarausfalls sei [27, 99].

Chemotherapeutika gelangen über das Gefäßsystem zu den Haaren. Ein Effekt der Zystostatika nicht nur auf die Haarfollikel, sondern auch auf die Kopfhautgefäße ist wahrscheinlich. Es kann vermutet werden, dass die Chemotherapeutika den Auslöser der Trichodynie unter CIA darstellten. Von verschiedenen Zytostatika sind vaskuläre Nebenwirkungen berichtet. Unter Cisplatin sind Schädigungen von Endothel, Basalmembran und kapillären Perizyten bekannt, die neben anderen pathomechanistischen Vorgängen für die gehäuften arteriellen und thrombembolischen Komplikationen der Cisplatintherapie verantwortlich gemacht werden [178]. Doxorubicin zeigte in In-vitro-Studien eine p53-vermittelte Endothelzellapoptose, 5-Fluorouracil kann zu einer subendothelialen Denudation führen [178]. Auch die Induktion einer direkten, endothelunabhängigen Vasokonstriktion der glatten Gefäßmuskulatur durch 5-Fluorouracil ist berichtet, sie wurde sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen [179, 180]. Die In-vivo-Vasokonstriktion ist bereits während der Infusion oder direkt nach ihrem Ende beobachtbar und äußert sich bei intravenöser Bolustherapie klinisch häufig in ischämietypischen EKG-Veränderungen und gelegentlich in Angina-pectoris-Anfällen [106]. Falls eine Vasokonstriktion oder eine reaktive Vasodilatation in ursächlichem Zusammenhang mit der Trichodynie steht, könnte die Trichodynie unter CIA tatsächlich auf die Antineoplastika zurückgeführt werden.

Bei nachfolgenden Tagebüchern zur Erfassung der Trichodynie wäre sicherlich interessant, objektivierbare Beobachtungen zum Haarausfall mit aufzunehmen, beispielsweise in Form eines Zählens ausgefallener Haare. Erst damit ließen sich Verknüpfungen zwischen Trichodynie und Haarausfallsaktivität auch tatsächlich untersuchen. Bis dahin muss davon ausgegangen werden, dass, ebenso wie Messungen der Krankheitsaktivität nur schlechte Schmerzprädiktoren darstellen, die Trichodynie kein Indikator für die Stärke des Haarausfalls ist [27, 181].

Da die Trichodynie eine sehr unangenehme Empfindung darstellen und Auswirkungen auf Aktivitäten des täglichen Lebens haben und eine Lebensqualitätsminderung mit sich bringen kann, ergibt sich die Frage nach ihrer Linderung. Die Probandinnen dieser Studie machten zum Teil gute Erfahrungen mit dem Einölen ihrer Kopfhaut. Auch Willimann und Trüeb unterbreiten in ihrer Publikation Therapievorschläge [27]. In Anbetracht der noch ungeklärten Ätiologie bieten sich vor allem symptomatische Maßnahmen an: die

Verwendung milder, die Haut nicht reizender Shampoos, die Anwendung topischer Antipruriginosa oder anästhetischer Wirkstoffe. Auch die Gabe von topischem Capsaicin, Kortikosteroiden, trizyklischen Antidepressiva oder von Gabapentin werden vorgeschlagen [27].

4.3 Lebensqualität bei Haarveränderungen unter antineoplastischer Therapie

Unter Lebensqualität versteht man in der Medizin das physische, emotionale, soziale und materielle Wohlbefinden eines Individuums, verbunden mit der Möglichkeit persönlicher Entwicklung [182].

Lebensqualität (QoL) wird in mehreren Dimensionen erhoben. Als einfach und methodensicher gilt die Erhebung mittels Fragebogen [183]. Validierte Fragebögen geben sowohl die allgemeine als auch die krankheitsspezifische (HRQoL) Lebensqualität wieder. Soll die Erhebung in Verlaufsstudien durchgeführt werden, müssen die Fragebögen eine ausreichende Veränderungssensitivität aufweisen [183].

Der Fragebogen zur Hautzufriedenheit ist ein im Jahre 2003 entwickelter, validierter und bereits mehrfach eingesetzter Fragebogen zur Erfassung der Hautwahrnehmung und des Umgangs sowie der Zufriedenheit mit der Haut für Gesunde und Kranke [184]. Mit den Fragen des HautZuf werden vor allem zugrunde liegende tiefenpsychologische Aspekte wie z. B. die Bedeutung der Haut bei der Regulierung von Nähe und Distanz herausgearbeitet [184]. Fragen zur Lebensqualität und zur Entstellungsproblematik finden sich nicht, es kann jedoch indirekt darauf geschlossen werden.

Bisher wurde der Fragebogen noch nicht repetitiv im gleichen Probandengut eingesetzt. Mit dieser Studie kam die erste Mehrpunktbefragung zustande. Es ist daher nicht feststellbar, ob die beobachteten Veränderungen auf normale Schwankungen zurückzuführen sind oder ob sie durch die aufgrund der antineoplastischen Therapie aufgetretenen Haarveränderungen hervorgerufen wurden, was der Studie negativ anzulasten ist. Als Ursache für die im Studienverlauf veränderten Ergebnisse wären weiterhin Veränderungen der Lebensqualität durch die Krebserkrankung und die Phasen ihrer Bewältigung denkbar. In dieser Studie bot sich zur Unterscheidung, welche Ergebnisse von der Alopezie und welche von der Krebserkrankung herrühren, der Vergleich von Patientinnen der Chemotherapiegruppe mit Alopezie mit denen unter Tamoxifentherapie an, bei denen es keine eindeutigen Hinweise auf Haarausfall gab.

Zur Lebensqualität während einer Krebserkrankung gibt es bereits eine gute Datenlage. Innerhalb von Studien wird nicht selten gezeigt, dass Krebspatienten eine mit der Normalbevölkerung vergleichbare oder aber eine höhere Lebensqualität haben als die Durchschnittsbevölkerung [185, 186]. Eine Erklärung hierfür ist, dass es angesichts einer lebensbedrohlichen Erkrankung zu einer Umgewichtung etablierter Werte kommen kann, die zu reduzierten Ansprüchen und mehr Zufriedenheit führt [185]. Nach objektiven

4.3 Lebensqualität bei Haarveränderungen unter antineoplastischer Therapie

Maßstäben schwer kranke Individuen können eine beträchtliche subjektive Lebensqualität erreichen.

Die Lebensqualität bei Haarerkrankungen ist mittlerweile ebenfalls gut untersucht. Neben mehreren englischsprachigen Fragebögen [127, 187] gibt es mit dem Hairdex von Fischer, Schmidt, Strauss und Elsner [188] einen deutschsprachigen, auf Haarerkrankte zugeschnittenen Fragebogen, der die Eigenheiten dieses Patientengutes berücksichtigt. Diese bestehen nach Meinung der Autoren darin, dass bei Haarerkrankten weder Schmerzen noch Funktionseinschränkungen in ausgeprägtem Maße zu erwarten, die klinischen Symptome meist diskret bis mittelgradig ausgeprägt sind und es selten zu einer klinisch manifesten Einschränkung der Lebensfunktionen des Organismus kommt [188]. Dennoch kann schon bei geringem Haarausfall die Störung des psychischen und seelischen Gleichgewichtes beträchtlich sein [189]. Dermatosen mit subjektiv wahrgenommenen Symptomen wie Juckreiz (atopisches Ekzem, Psoriasis, Haarverlust) oder Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes (Sklerodermie, Lupus erythematodes) haben im Allgemeinen einen stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität als maligne Tumoren [188].

Auch Studien zur Lebensqualität bei chemotherapiebedingtem Haarausfall existieren [17, 18, 20, 21, 190]. Von vielen Patienten wird die Alopezie als die schlimmste Nebenwirkung der Chemotherapie aufgefasst [191]. Insbesondere für viele Frauen sind Haare ein essentieller Bestandteil der Identität [189]. Durch den Verlust von Kopfharen und vor allem von Augenbrauen und Wimpern kann es zu einem geminderten Selbstbewusstsein, zu einem negativen Körperbild und zu Identitätsproblemen kommen [189]. Die Alopezie ist ein Stigma, das vor allem Frauen in der Öffentlichkeit als Krebspatientinnen kenntlich macht. Stärker als Männer empfinden diese die CIA häufig als eine vitale Bedrohung [190]. Die Furcht vor dem Auftreten einer CIA kann zu einer Ablehnung der antineoplastischen Therapie führen, in circa 8 % der Fälle wird aus diesem Grund eine Zurückweisung der Chemotherapie zumindest erwogen [21, 127]. Die Alopezie kann jedoch nicht nur als traumatisierend und als Identitätsverlust aufgefasst werden, sondern auch als ein Zeichen der therapeutischen Effektivität und als eine logische Konsequenz aus der Chemotherapie [191]. Der als therapeutische Konsequenz registrierte Haarverlust kann auf verschiedene Weisen wahrgenommen und verarbeitet werden [190]. Er kann einerseits heruntergespielt und banalisiert werden, vor allem vor dem eigenen Selbst [190]; andererseits kann er auch als etwas Positives verstanden werden: als Zeichen des Heilungsprozesses oder als Preis, der für eine Heilung gezahlt werden muss [190].

Interessant erscheint, dass die CIA bei metastatischer Erkrankung als weniger schlimm aufgefasst wird als bei frühem Brustkrebs. Lemieux et al. berichten von einer QoL-Minderung von 77 % bei CIA unter der Therapie eines primären Brustkrebses und von nur 38,6 % bei CIA während der Behandlung bei Metastasenbildung [20]. Dies kann zum einen daran liegen, dass die Patienten mit Metastasen bereits bei Auftreten der Primärerkrankung eine Chemotherapie und den sie begleitenden Haarausfall durchlaufen hatten und daher die CIA als ein reversibles, bekanntes und besser berechenbares Geschehen auffassen. Ein anderer möglicher Grund ist, dass angesichts der Lebensbedrohung durch

4 Diskussion

Metastasen ein vorwiegend kosmetisches Problem in den Hintergrund tritt. Die nicht lineare Abhängigkeitsbeziehung der Lebensqualität von der Schwere der Erkrankung wird als Lebensqualitätsparadoxon nach Herschbach bezeichnet [192].

Dennoch können die psychoemotionalen Implikationen der CIA schwerwiegend sein und über die Zeit der Haarlosigkeit hinaus andauern [21]. Häufig werden sie vom medizinischen Personal, allen voran vom ärztlichen Personal unterschätzt [193]. Dass hier in letzter Zeit ein Wandel stattgefunden hat, manifestiert sich unter anderem darin, dass in die Einteilung der CIA mittels CTCAE-Kriterien seit Mai 2009 (Version 4.0) die psychosozialen Auswirkungen des Haarverlusts Eingang gefunden haben [98]. In der vorhergehenden Version 3.0 war nur die Ausprägung des Haarverlusts beurteilt worden [194].

Teilnehmer an der vorliegenden Studie waren neben 17 Patientinnen mit chemotherapiebedingtem Haarausfall auch ebensoviele Frauen, die eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen erhielten. Obwohl die Rote Liste die Alopezie zu den häufigen Nebenwirkungen einer Tamoxifentherapie zählt [106], konnten in dieser Studie keine eindeutigen Hinweise auf tamoxifeninduzierte Haarveränderungen gefunden werden, sei es aufgrund der relativ kleinen Probandenzahl oder der Kürze der Beobachtungszeit. Eine Diskussion der Lebensqualität dieser Frauen ist daher und aufgrund der fehlenden Literatur zu diesem Thema nur schwer möglich. Es erscheint dennoch wichtig, die Lebensqualität Tamoxifen einnehmender Frauen und die Lebensqualität von Frauen unter tamoxifeninduzierten Haarveränderungen im Auge zu behalten und innerhalb künftiger Studien zu beobachten. Die subjektiv erlebte Lebensqualität bei bestimmten Erkrankungen ist von wesentlicher Bedeutung für die Compliance der Patienten und kann damit langfristig auch auf den somatischen Verlauf zurückwirken [185]. Dies erscheint bei Medikamenten wie dem Tamoxifen, das über Jahre hinweg eingenommen werden soll, besonders bedeutsam.

Der die fünf Items *Scham*, *Ekel*, *Selbstberührung*, *Partnerberührung* und *Elternberührung* umfassende HautZuf wurde den Probandinnen insgesamt drei Mal, an V1, V4 und an V5 ausgehändigt. Bei der Betrachtung der vorgestellten Ergebnisse muss beachtet werden, dass sie auf einer relativ geringen Teilnehmerrate von 23 Frauen beruhen ($n_C = 13$, $n_T = 10$). Häufig lehnten vor allem ältere Frauen eine Teilnahme ab. Begründungen dafür wurden meist nicht abgegeben. Eine Frau erwähnte, sie habe eine sehr schwierige Beziehung zu ihrem Vater gehabt und möge daher nicht mit Fragen zur Elternberührung konfrontiert werden.

Für das hier untersuchte Probandengut mittels Hautzufriedenheitsfragebogen ist der Vergleich mit anderen Sukzessiverhebungen nicht möglich, jedoch kann auf den Datenpool eines Normalkollektivs von Einzelerhebungen, die 2008 von Gieler et al. veröffentlicht wurden [124], zurückgegriffen werden. Die in der vorliegenden Studie (im Folgenden als *CIAS* bezeichnet) erhobenen Daten wurden mittels T-Test mit einer nach Alter, Bildung und Familienstand parallelisierten Gruppe der Repräsentativerhebung (im Folgenden als *Rep* abgekürzt) verglichen.

4.3 Lebensqualität bei Haarveränderungen unter antineoplastischer Therapie

Im Vergleich zeigte sich bei haargesunden Frauen erstaunlicherweise ein sehr viel höheres Ekel- und Schamempfinden als im hier untersuchten Probandengut. Für die Unterschiede ergaben sich Signifikanzen von $p = 0,029$ für das Item *Scham* ($Scham_{Rep}: 2,4$, $Scham_{CIAS}: 1,8$) und $p < 0,001$ für *Ekel* ($Ekel_{Rep}: 3,8$, $Ekel_{CIAS}: 2,7$). Betrachtet man die Entwicklung der Itemwerte innerhalb des untersuchten Probandenguts, fallen im Studienverlauf mit fortschreitendem Haarverlust zunehmende Werte für *Scham* (beide Gruppen) und *Ekel* (Gruppe C) auf. Auch mit Wiederbeginn des Haarwachstums (V5) setzte sich das Ansteigen von *Scham* und *Ekel* fort.

Zunächst erstaunt diese Entwicklung. Höhere Werte in Ekel- und Schamskala sind bislang für Frauen bekannt [124, 184, 195]. Nach Wurmser ist Scham unter anderem als vorbeugende Einstellung zu betrachten [196]. Scham kann als Schutzmechanismus dienen, der Taten verhindert, für die Scham empfunden werden müsste [196]. Sie hat nicht nur einen Abwehrcharakter, sondern auch eine selbsterhaltende Funktion [196]. Das Ansteigen der Skala *Scham* im Studienverlauf könnte als ein solcher Schutzmechanismus interpretiert werden. Es stellt sich jedoch die Frage, wie die gegenüber Haargesunden insgesamt deutlich erniedrigten Werte für *Scham* und *Ekel* erklärt werden können. Da der Haarausfall von vielen Betroffenen als die gravierendste Nebenwirkung einer Chemotherapie gewertet wird [191], würde man viel eher einen Anstieg von *Scham* und *Ekel* erwarten. Dass sich in diesem Vergleich im Gegenteil höhere Werte für Haut- und Haargesunde als für Patientinnen mit Haarausfall unter antineoplastischer Therapie zeigten, legt die Vermutung nahe, dass Ekel- und Schamempfinden durch einen chemotherapiebedingten Haarausfall heruntergesetzt werden und es durch die Krebserkrankung zu einer Verschiebung der Relationen kommt. Angesichts einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung verliert das vorwiegend kosmetische Problem des Haarausfalls an Bedeutung. Das Ansteigen der Ergebnisse für *Scham* und *Ekel* im Studienverlauf könnte dahingehend gedeutet werden, dass es im Zeitverlauf zu einer Gewöhnung an Krebserkrankung und Haarausfall kam. Im Laufe des Therapieprozesses wird der Erkrankung immer mehr von ihrer Bedrohlichkeit genommen, sie wird als therapierbar aufgefasst. Wenn eine Frau sich keine Sorgen mehr um das Sterben machen muss, rückt das Selbstbild wie bei Gesunden wieder mehr in den Vordergrund [191].

Neben *Scham* und *Ekel* untersucht der HautZuf die Items *Selbstberührung*, *elterliche Berührung* und *partnerschaftliche Berührung*. Weder zwischen Gruppe C und T noch zwischen den hier untersuchten Probanden und Repräsentativerhebung konnten in diesen Bereichen signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Innerhalb des Untersuchungskollektivs waren die Werte für *Selbstberührung* konstant mit leicht abnehmender Tendenz in der Tamoxifengruppe. Das Item *Elternberührung* wies in Gruppe C und T jeweils stark schwankende Werte auf. Für den Bereich *Partnerberührung* zeigten sich im Normalkollektiv nicht signifikant, aber deutlich höhere Werte als bei den Frauen mit Haarveränderungen unter antineoplastischer Therapie (3,6 und 3,2, $p = 0,060$).

Dies überrascht einerseits, da hinreichend bekannt ist, dass Partnerschaft eine wichtige Ressource für Patienten darstellen kann und im Kontext belastender Lebensereignisse

4 Diskussion

soziale Unterstützungsprozesse von zentraler Bedeutung sind [185]. Soziale Unterstützung durch den Partner und die Qualität der Partnerbeziehung haben einen wesentlichen Einfluss auf die Krankheitsbewältigung eines Patienten [185]. Nicht nur gelingt die Auseinandersetzung mit einer Belastungssituation leichter, wenn auf soziale Unterstützung zurückgegriffen werden kann, auch längere Überlebenszeiten und eine höhere Aktivität von natürlichen Killerzellen werden mit sozialer Unterstützung in Verbindung gebracht [192, 197]. In Übereinstimmung damit wurden in dieser Studie Zusammenhänge zwischen einem hohen Tumorstadium und erniedrigten Werten für *Partner-* und *Elternberührung* gefunden. Widersprüchlich hierzu ist, dass ein hohes histologisches Grading gegenteilig mit höheren Werten für *partnerschaftliche* und *Elternberührung* einherging. Für das Mammakarzinom ist eine Assoziation von histologischem Tumorgrading und Stadium beschrieben [198, 199], so dass hohe Tumorstadien und Grading, wenn überhaupt, mit entweder hohen oder erniedrigten Berührungswerten korrelieren müssten. Da die Korrelationen nur auf geringem Niveau signifikant waren, ist ihre uneinheitliche Aussage zu vernachlässigen.

Die tendenziell höheren Partnerberührungswerte des Normalkollektivs im Vergleich zu dem Probandengut dieser Studie könnten dadurch erklärt werden, dass Hautkrankheiten mit der Vermeidung von Körperkontakt einhergehen können [124]. In chronischen Hauterkrankungen wie Neurodermitis und Psoriasis vulgaris kann psychodynamisch der Wunsch nach Abgrenzung von der Außenwelt und nach Vermeiden von Nähe und Körperkontakt gesehen werden [124]. Diese psychodynamische Deutungsweise ist bei der CIA zu vernachlässigen, da es sich bei der Alopezie um einen eindeutigen Therapieeffekt handelt. Auch wenn sich im Vergleich zur Repräsentativerhebung geringere Werte ergaben, war die *Partnerberührung* derjenige Bereich, der innerhalb des hier untersuchten Probandengutes insgesamt die höchsten Werte erzielte. Wenn man also beachtet, dass unter einer Krebserkrankung und der ihre Therapie begleitenden Alopezie eine grundlegend veränderte Situation vorliegt, kann davon ausgegangen werden, dass die partnerschaftliche Unterstützung eine nicht unwesentliche Rolle spielt.

Die Zusammenhänge zwischen Scham und Berührung untersuchten Gieler et al. 2008 [124]. Bei ihrer Querschnittsuntersuchung von 140 Probanden zeigte sich, dass verstärktes Schamempfinden bei ausgeprägter Angst, Depressivität oder Störungen im Sinne des Alexithymiekonzeptes vorhanden ist [124]. Ein hohes Schamempfinden ging in der zitierten Studie häufig mit verringertem Vertrauen in die persönliche Umwelt und damit verbundenem geringeren Ertragen von persönlicher Nähe einher.

In der vorliegenden Studie ergab sich die besondere Konstellation eines im Vergleich zur Repräsentativerhebung geringeren Schamempfindens bei gleichzeitig geringeren Werten für das Item *partnerschaftliche Berührung*. Allerdings sanken die Werte für *Partnerberührung* innerhalb beider Gruppen im Studienverlauf – gegenläufig zum Ansteigen von *Scham* (beide Gruppen) und *Ekel* (nur Gruppe C). Die reverse Beziehung der Bereiche *Ekel/Scham* und *partnerschaftliche Berührung* scheint also auch unter einer CIA nicht ausgehebelt.

4.3 Lebensqualität bei Haarveränderungen unter antineoplastischer Therapie

Grundlegend muss in Frage gestellt werden, ob ein hoher Partnerberührungswert eine Aussage über die Qualität einer Beziehung zu geben vermag oder ob andere Aspekte einer partnerschaftlichen Beziehung für die Probandinnen in den Vordergrund traten. Auch darf nicht vergessen werden, dass eine potentielle psychosoziale Belastung des Partners der Erkrankten durch die Erkrankung der nahestehenden Person ebenfalls Einfluss auf die Beziehung nehmen kann [185].

Versuche, die CIA zu verhindern, sind bisher fehlgeschlagen [10–17]. Solange die Alopezie nicht vermeidbar ist, sollte das Augenmerk auf eine Erleichterung der psychischen, emotionalen, sozialen und funktionalen Aspekte des Haarausfalls gelegt werden.

Immer wieder berichten Patientinnen, sie haben sich auf den Haarausfall unter Chemotherapie unzureichend vorbereitet gefühlt. Auch das Sprechen mit ehemaligen Betroffenen oder das Aushändigen von schriftlichem Informationsmaterial vermag daran nicht viel zu ändern [127].

McGarvey et al. entwickelten ein Computerprogramm, das Frauen, denen eine Chemotherapie bevorstand, mittels bildgebendem Verfahren auf den zukünftigen Haarausfall vorbereiten sollte [21, 127]. Im HAAIR-Programm (*Help with Adjustment to Alopecia by Image Recovery*) konnten sich Betroffene nach Anfertigen einer Fotografie virtuell kahl betrachten sowie Perücken, Tücher und andere Kopfbedeckung ausprobieren [127]. Beim Durchlaufen des Programms wurden sie von einem Psychologen oder einer speziell geschulten Krankenschwester begleitet [127]. Hierbei ging es nicht nur um die Antizipation des Aussehens, sondern auch um ein Anstoßen der emotionalen Bewältigung des bevorstehenden Haarausfalls [127]. McGarvey und Koautorinnen berichten, das Programm habe sich als ebenso effektiv erwiesen wie ein Raum, in dem den Frauen verschiedene Perücken und Tücher zum Ausprobieren zur Verfügung standen, mit den Vorteilen, dass das Computerprogramm sowohl billiger, leichter verfügbar als auch weniger ermüdend sei [127].

Stehen weder Computerprogramm noch ein wie oben beschriebener Raum zur Verfügung, erscheint es sinnvoll, Betroffene zumindest verbal und emotional auf den bevorstehenden Haarausfall vorzubereiten. Da die Mitteilung einer bevorstehenden Therapie und den sie begleitenden Haarausfall häufig eine Ausnahmesituation für den Patienten darstellt, sind sie meist nicht in der Lage, das gesamte Ausmaß an Informationen aufzunehmen, mit denen sie konfrontiert werden [192]. Dies ist bei Arzt-Patienten-Mitteilungen zu berücksichtigen. Gegebenenfalls kann das Gespräch auf mehrere Termine verteilt, ein nochmaliges Gespräch angeboten oder schriftliches Informationsmaterial ausgehändigt werden. Um die Tragweite des Haarverlusts einschätzen und empathisch darauf eingehen zu können, sollte nach der Bedeutung der Haare für den Betroffenen gefragt werden. Ebenso wie der Haarausfall kann auch seine Verarbeitung, abhängig von den individuellen Bewältigungsstrategien, unterschiedlich ausfallen [127].

Thematisiert werden sollten zu Beginn die biologischen Abläufe von Ausfall und Nachwachsen der Haare. Schon durch das Wissen um den Verlauf von Effluvium und Alopezie fühlen Patienten sich häufig besser vorbereitet; bereits dadurch, dass sie erahnen können, was ihnen bevorsteht, ist ihnen ein Teil ihrer Angst und ihres emotionalen Leids

genommen [17]. Es ist des Weiteren sinnvoll, auf die möglichen psychischen Auswirkungen des Haarausfalls hinzuweisen und zu betonen, dass sowohl die Veränderungen der Haare als auch Rückwirkungen auf das Selbstbild völlig normal sind. Weiterhin sollten die Patienten über Möglichkeiten der Kaschierung der Alopezie informiert werden und Adressen von Perückenherstellern und Modisten etc. in ihrer Nähe ausgehändigt bekommen [140]. Frauen kann ein Rezept über eine Perücke überreicht werden, Männer haben bislang keinen Anspruch auf Haarersatz unter Chemotherapie [38]. Empfehlenswert ist, die Perücke zu einem Zeitpunkt auszusuchen, zu dem der Haarverlust noch nicht sichtbar ist, so dass das gewählte Modell – falls die Patienten dies wünschen – sich in Farbe und Volumen nicht stark von den eigentlichen Haaren abhebt [140]. Fehlen die Kopfhaare, kann es verstärkt zur Auskühlung des Kopfes, erhöhter Sonnenbrandgefahr, Trockenheit und Juckreiz der Kopfhaut kommen. Abhilfe gegen Trockenheit und Juckreiz verschafft ein bedarfsweises Einölen der Kopfhaut. Gegen Sonnenbrand und Auskühlung des Kopfes helfen Tücher und Hüte, die auch zu Kaschierungszwecken dienen können. Für viele Patienten ist es nützlich, sich die Haare vor Beginn des Haarausfalls teilweise oder vollständig abzuschneiden, um dem massiven Verlust langer Haare zu entgehen [190]. Das Abschneiden kann einerseits die Trichodynie mildern, andererseits helfen, nicht beständig durch ausgefallene und herumliegende Haare an den Ausfall erinnert zu werden. Zudem wird der Übergang von kurzen zu fehlenden Haaren als nicht ganz so abrupt gefühlt. Auch ein Hinweis auf Maßnahmen, die das Selbstwertgefühl stärken, wie die Teilnahme an Selbsthilfegruppen oder unterstützenden Programmen, sollte nicht vergessen werden. In seltenen Fällen ist es schließlich angezeigt, die professionelle Hilfe von Psychologen, Psychotherapeuten oder Psychologen anzuraten.

5 Zusammenfassung

Mit steigender Inzidenz ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung der Frau. Jede 10. Deutsche erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. Über 90 % dieser Frauen erhalten aufgrund der Erkrankung eine systemisch adjuvante Behandlung. Diese erfolgt in den meisten Fällen als Zytostatika- oder antihormonelle Therapie oder als Sequenz beider Behandlungsarten. Die chemotherapieinduzierte Alopezie (CIA) stellt eine der gefürchtetsten Nebenwirkungen dar und gilt bisher weder als ausreichend verstanden noch als effektiv behandelbar.

Gegenstand dieser Arbeit war die Untersuchung von unter antineoplastischer Therapie auftretenden Veränderungen von Haarwachstumsphasen, Haardichte, Haardurchmesser, Haarform, Trichodynie und Hautzufriedenheit. In die Studie eingeschlossen wurden 34 an einem Mammakarzinom erkrankte Frauen, die nach operativer Therapie in adjuvanter Situation entweder chemotherapeutisch ($n = 17$) oder antihormonell mit Tamoxifen ($n = 17$) behandelt wurden. Angewendet wurden folgende Methoden: das TrichoScan zur Beurteilung von Haardichte, Anagen- und Telogenhaarrate, die Optische Kohärenztomographie zur Ermittlung von Haardurchmesser und -form, ein Trichodynie-Tagebuch und ein Hautzufriedenheitsfragebogen. Außerdem wurden fotografische Übersichtsaufnahmen der Kopfhaare angefertigt. Die Untersuchungen fanden vor Beginn der Therapie (V1) sowie drei (V2), sechs (V3), 18 (V4) und 28 (V5) Wochen nach Therapieaufnahme statt.

Der primäre Endpunkt *Telogenhaarraten* $> 25\%$ trat im TrichoScan zu den Untersuchungszeitpunkten V2, V3 und V4 signifikant häufiger in der Chemotherapiegruppe als in der Tamoxifengruppe auf, während sich an V1 und V5 keine Gruppenunterschiede zeigten. In der Chemotherapiegruppe war an V2 im TrichoScan eine signifikante Zunahme der Telogenhaarraten nachweisbar. Es zeigten sich maximale Telogenhaarraten von $65 \pm 16\%$ (frontal) und $57 \pm 13\%$ (okzipital) sechs Wochen nach Therapiebeginn (V3). Von V3 auf V4 kam es zu keiner signifikanten Änderung der Telogenhaarraten. Von V1 auf V5 hatten die Telogenhaarraten sich bei den meisten Probandinnen normalisiert. Die Veränderung der Anagenhaarraten war im Wesentlichen gegenläufig zu der der Telogenhaarraten. Die Tamoxifengruppe zeigte zu keinem Zeitpunkt erhöhte Telogenhaaranteile.

Die bei Werten von $250/\text{cm}^2$ als normal geltende Haardichte variierte in Abhängigkeit vom TrichoScan-Areal. Signifikante Änderungen der Haardichtewerte an den frontalen Stellen waren in Gruppe C von V1 auf V2, von V2 auf V3 und von V4 auf V5 zu verzeichnen. Am okzipitalen Areal zeigten sich die ersten signifikanten Haardichteänderungen unter Chemotherapie erst von V2 auf V3. In 93 % der Fälle waren unabhängig vom verabreichten Schema zwölf Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus die prätherapeutischen Haardichten wieder hergestellt, an der okzipitalen Stelle war an V5 sogar

5 Zusammenfassung

ein signifikant höhere Dichte messbar als vor Therapiebeginn. Minimale Haardichtewerte zeigten sich an V3 mit $64 \pm 39/\text{cm}^2$ frontal und $106 \pm 74/\text{cm}^2$ an der okzipitalen Stelle. Für das Vorliegen tamoxifeninduzierter Haarveränderungen könnten die signifikante Abnahme der frontalen Haardichte von V3 auf V4 in Gruppe T sowie die signifikant niedrigere frontale Haardichte an V5 im Vergleich zur Chemotherapiegruppe sprechen.

Mit der OCT wurden Haardurchmesser und Haarform vor Therapieaufnahme mit denen zu V5 verglichen. Für die Chemotherapiegruppe zeigte sich eine signifikante Abnahme der Haardurchmesser von $88,5 \pm 12,4$ ($\bar{x} \pm SD$) auf $75,9 \pm 10,3$ μm frontal und von $86,1 \pm 11,2$ auf $74,3 \pm 10,1$ μm okzipital. Innerhalb der Tamoxifengruppe waren die Haardurchmesser konstant mit einer leichten Tendenz zu höheren Haardurchmessern an V5. Bei ähnlichen Ausgangshaardurchmessern in beiden Gruppen war an V5 ein statistisch signifikanter Unterschied der Haardurchmesser mit signifikant verminderten Durchmessern in Gruppe C beobachtbar. Auch bezüglich der Haarform zeigten sich an V5 signifikante Gruppenunterschiede, die auf Haarstrukturveränderungen in der Chemotherapiegruppe hindeuten könnten.

Die chemotherapiebedingte Alopezie ging in dieser Studie obligat mit einer Trichodynie einher. In Zusammenhang mit dem Haarausfall trat bei allen Probandinnen der Gruppe C eine Trichodynie auf. Am stärksten waren die Kopfhautmissempfindungen an Tag 18 ± 5 . Dieser Zeitpunkt liegt nahe an dem durch die Probandinnen angegebenen subjektiven Beginn des Haarausfalls. Zwischen Telogenhaaranteil und Stärke der Missempfindungen zeigten sich jedoch keine Korrelationen. In der Chemotherapiegruppe kam es signifikant häufiger zum Auftreten einer Trichodynie als bei den Tamoxifen einnehmenden Probandinnen, bei denen 31 % von Kopfhautmissempfindungen berichteten. Die Empfindungen der chemotherapierten Frauen waren signifikant stärker und dauerten länger an.

Im Fragebogen zur Hautzufriedenheit zeigten die Probandinnen ein gegenüber Haarge-sunden erniedrigtes, im Studienverlauf jedoch ansteigendes Scham- und Ekelempfinden sowie geringere Werte für das Item *partnerschaftliche Berührung*. Angesichts des tiefen Einschnittes in das Leben der Betroffenen durch Krebserkrankung und Alopezie scheint es zunächst zu einer Verschiebung der Relationen zu kommen. Mit Andauern der Erkrankung zeigte sich eine Rückkehr zur Normalität, was mit einem Ansteigen der Werte für *Ekel* und *Scham* einherging.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit das Ausbilden einer CIA drei Wochen nach dem ersten Zytostatikazyklus. Zwölf Wochen nach dem letzten Zyklus kam es zu einer Normalisierung von Haardichte und Haarwachstumsphasen. Zu diesem Zeitpunkt waren die Haardurchmesser noch immer erniedrigt und die Haarstruktur verändert. Die CIA wurde in allen Fällen von trichodynamischen Sensationen begleitet und hatte Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen.

In der Tamoxifengruppe zeigten sich nur vage Hinweise auf Haardichteminderungen des frontalen Areals. Änderungen von Haardurchmesser, Haarwachstumsphasen und Haarform konnten nicht nachgewiesen werden. Ob und in welchem Ausmaß sich Haarveränderungen unter einer Tamoxifentherapie ergeben, müssen Folgestudien klären.

Literaturverzeichnis

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;**55**:74–108.
- [2] Tumorzentrum München. Basisstatistiken Brustkrebs. <http://www.tumorregister-muenchen.de>, Aug. 2010. http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C50f_G.pdf.
- [3] Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;**14 Suppl 5**:v128–49.
- [4] Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;**16**:481–8.
- [5] Bauerfeind I. *Mammakarzinome – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Tumorzentrum München, München, 12. Aufl., 2009.
- [6] Decker T, Hungermann D, Böcker W. Prognostische und prädiktive Faktoren invasiver Mammakarzinome: Update 2009. *Pathologe* 2009;**30**:49–55.
- [7] Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011;**343**:d4411.
- [8] Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010;**363**:1203–10.
- [9] Braun S, Kiechle M, Harbeck N. Mammakarzinom. Biologische Grundlagen, Klassifikation und prognostische Faktoren. *Internist (Berl)* 2002;**43**:329–30.
- [10] Grevelman EG, Breed WPM. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol* 2005;**16**:352–8.
- [11] Hussein AM. Chemotherapy-induced alopecia: new developments. *South Med J* 1993;**86**:489–96.
- [12] Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg* 2009;**28**:11–4.
- [13] Rogers NE, Avram MR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2008;**59**:547–66.

- [14] Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004;**150**:186–94.
- [15] Sredni B, Albeck M, Tichler T, et al. Bone marrow-sparing and prevention of alopecia by AS101 in non-small-cell lung cancer patients treated with carboplatin and etoposide. *J Clin Oncol* 1995;**13**:2342–53.
- [16] Sredni B, Xu RH, Albeck M, et al. The protective role of the immunomodulator AS101 against chemotherapy-induced alopecia studies on human and animal models. *Int J Cancer* 1996;**65**:97–103.
- [17] Hesketh PJ, Batchelor D, Golant M, Lyman GH, Rhodes N, Yardley D. Chemotherapy-induced alopecia: psychosocial impact and therapeutic approaches. *Support Care Cancer* 2004;**12**:543–9.
- [18] Bernard M, Brignone M, Adehossi A, et al. Perception of alopecia by patients requiring chemotherapy for non-small-cell lung cancer: A willingness to pay study. *Lung Cancer* 2010;**72**:114–8.
- [19] Cartwright T, Endean N, Porter A. Illness perceptions, coping and quality of life in patients with alopecia. *Br J Dermatol* 2009;**160**:1034–9.
- [20] Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. *Psychooncology* 2008;**17**:317–28.
- [21] McGarvey EL, Baum LD, Pinkerton RC, Rogers LM. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer. *Cancer Pract* 2001;**9**:283–9.
- [22] Trüeb RM. Chemotherapy-induced anagen effluvium: diffuse or patterned? *Dermatology* 2007;**215**:1–2.
- [23] Yun SJ, Kim SJ. Hair loss pattern due to chemotherapy-induced anagen effluvium: a cross-sectional observation. *Dermatology* 2007;**215**:36–40.
- [24] Botchkarev VA. Molecular mechanisms of chemotherapy-induced hair loss. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003;**8**:72–5.
- [25] Ayoub JP, Valero V, Hortobagyi GN. Tamoxifen-induced female androgenetic alopecia in a patient with breast cancer. *Ann Intern Med* 1997;**126**:745–6.
- [26] Olsen EA. Female pattern hair loss. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb RM (Hg.), *Hair growth and disorders*, 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2008, 171–86.
- [27] Willmann B, Trüeb RM. Hair pain (trichodynia): frequency and relationship to hair loss and patient gender. *Dermatology* 2002;**205**:374–7.
- [28] Trüeb RM. Telogen effluvium and trichodynia. *Dermatology* 1998;**196**:374–5.

- [29] Kivanç-Altunay I, Savaş C, Gökdemir G, Köşlü A, Ayaydin EB. The presence of trichodynia in patients with telogen effluvium and androgenetic alopecia. *Int J Dermatol* 2003;**42**:691–3.
- [30] Baldari M, Montinari M, Guarrera M, Rebora A. Trichodynia is a distinguishing symptom of telogen effluvium. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;**23**:733–4.
- [31] Junqueira LC, Carneiro J. *Histologie*. 6. Aufl. Berlin: Springer Verlag, 2004.
- [32] Whiting DA. Histology of the Human Hair Follicle. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb RM (Hg.), *Hair growth and disorders*, 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2008, 107–23.
- [33] Vogt A, McElwee KJ, Blume-Peytavi U. Biology of the Hair Follicle. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb RM (Hg.), *Hair growth and disorders*, 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2008, 1–22.
- [34] Shimomura Y, Christiano AM. Biology and genetics of hair. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2010;**11**:109–32.
- [35] Paus R, Foitzik K. In search of the "hair cycle clock": a guided tour. *Differentiation* 2004;**72**:489–511.
- [36] Parakkal P. Catagen and telogen phases of the growth cycle. In: Orfanos CE, Happle R (Hg.), *Hair and hair diseases*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1990, 99–116.
- [37] Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev* 2001;**81**:449–94.
- [38] Hillmann K, Lindner J, Garcia Bartels N, Blume-Peytavi U. Chemotherapieinduzierter Haarausfall – Klinik und Lebensqualität. Unveröffentlicht.
- [39] Trüeb RM. *Haare – Praxis der Trichologie*. 1. Aufl. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2003.
- [40] Müller-Röver S, Handjiski B, van der Veen C, et al. A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages. *J Invest Dermatol* 2001;**117**:3–15.
- [41] Loussouarn G, El Rawadi C, Genain G. Diversity of hair growth profiles. *Int J Dermatol* 2005;**44 Suppl 1**:6–9.
- [42] Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, et al. *Krebs in Deutschland: Häufigkeiten und Trends*. 7. Aufl. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2010.
- [43] Tumorzentrum München. Überleben Brustkrebs. <http://www.tumorregistermuenchen.de>, Aug. 2010. http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf.

- [44] Eucker J, Emde A, Possinger K. Therapie des Mammakarzinoms: vom Hormon bis zum Antikörper. *Internist (Berl)* 2006;**47**:1223–4.
- [45] Friedrichs K, Mundhenke C. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Prognostische und prädiktive Faktoren. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V., Version 11.1.0, 2011.
- [46] Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)* 2011;**6**:136–41.
- [47] Fersis N, Harbeck N. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Adjuvante endokrine Therapie prämenopausaler Patientinnen. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V., Version 11.1.0, 2011.
- [48] Goldhirsch A, Ingle J, Gelber R, Coates A, Thürlimann B, Senn H. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;**20**:1319–29.
- [49] Kreienberg R, Kopp I, Albert U, et al. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 1. Aufl. Germering/München: Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2008.
- [50] Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;**134**:907–22.
- [51] Sparano JA. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment (Rx). *Clin Breast Cancer* 2006;**7**:347–50.
- [52] Beckmann MW, Blohmer JU, Fasching P, et al. Neues zur Aromataseinhibitor-Therapie des Mammakarzinoms aus St. Gallen 2009. *Senologie* 2009;**6**:66–73.
- [53] Higgins MJ, Stearns V. CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen metabolism: clinical relevance. *Curr Oncol Rep* 2010;**12**:7–15.
- [54] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;**18**:1133–44.
- [55] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;**406**:747–52.
- [56] Görner M, Just M, Gerull S. Mammakarzinom im lokalisierten Stadium – Strategien für die systemisch-adjuvante Therapie. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2008;**40**:230–8.
- [57] Schmid P, Wischnewsky MB, Sezer O, Bohm R, Possinger K. Prediction of response to hormonal treatment in metastatic breast cancer. *Oncology* 2002;**63**:309–16.

- [58] Schmid P, Possinger K. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms. *Zentralbl Gynäkol* 2006;**128**:318–26.
- [59] Peppercorn J. Breast cancer in women under 40. *Oncology (Williston Park)* 2009; **23**:465–74.
- [60] Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011;**21**:26–34.
- [61] Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 15. Aufl. Pulheim: Karow, 2007.
- [62] Janni W, Friese K, Kreienberg R, Diedrich K, Wallwiener D, Jonat W. Adjuvante Systemtherapie des Mammakarzinoms. Empfehlungen nach San Antonio 2006 und St. Gallen 2007. *Gynäkologe* 2007;**40**:455–62.
- [63] Schmid P, Possinger K. Adjuvante und neoadjuvante systemische Therapie des Mammakarzinoms. *Internist (Berl)* 2002;**43**:341–4, 347–53.
- [64] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;**365**:1687–717.
- [65] Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C, et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol* 2009; **20**:816–27.
- [66] Martin M, Mackey J, Vogel C. Benefit from adjuvant taxanes and endocrine responsiveness in breast cancer. *Breast* 2007;**16 Suppl 2**:127–31.
- [67] Clavarezza M, Del Mastro L, Venturini M. Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006;**17 Suppl 7**:22–6.
- [68] Ali S, Coombes RC. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. *Nat Rev Cancer* 2002;**2**:101–12.
- [69] Emens LA, Davidson NE. Postoperative endocrine therapy for invasive breast cancer. *Cancer Treat Res* 2009;**151**:139–61.
- [70] Gerber B, Neises M. Mammakarzinom – Adjuvante Therapie. In: Friese K, Melchert F (Hg.), *Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde*, Bd. 1. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002, 354.
- [71] Dedes KJ, Gabriel N, Fink D. Aktuelle adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 2008;**48**:130–7.
- [72] Bedard PL, Cardoso F. Recent advances in adjuvant systemic therapy for early-stage breast cancer. *Ann Oncol* 2008;**19 Suppl 5**:122–7.

- [73] Fisher B, Jeong JH, Dignam J, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;**30**:62–6.
- [74] Heidemann E, Possinger K, Bokemeyer C. Systemische Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie für DKG, www.dgho.de, 2006.
- [75] A T I Arzneimittelinformation Berlin GmbH. Adjuvante Aromatasehemmer bei Brustkrebs – Aktueller Kenntnisstand. *arznei-telegramm* 2009;**40**:56–9.
- [76] Huober J, Thürlimann B. Adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms. *Ther Umsch* 2008;**65**:193–200.
- [77] Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;**93**:684–90.
- [78] Koeberle D, Thürlimann B. Letrozole as upfront endocrine therapy for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer: BIG 1-98. *Breast Cancer Res Treat* 2007;**105 Suppl 1**:55–66.
- [79] A T I Arzneimittelinformation Berlin GmbH. Letrozol (Femara, Generika) zur adjuvanten Brustkrebstherapie: Hinweis auf Lebensverlängerung. *arznei-telegramm* 2011;**42**:107–8.
- [80] Rugo HS. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2008;**19**:16–27.
- [81] Kudchadkar R, O'Regan RM. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal patients with early stage breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2005;**55**:145–63.
- [82] Baum EM, Omura EF, Payne RR, Little WP. Alopecia neoplastica – a rare form of cutaneous metastasis. *J Am Acad Dermatol* 1981;**4**:688–94.
- [83] Cohen PR. Primary alopecia neoplastica versus secondary alopecia neoplastica: a new classification for neoplasm-associated scalp hair loss. *J Cutan Pathol* 2009;**36**:917–8.
- [84] Scheinfeld N. Review of scalp alopecia due to a clinically unapparent or minimally apparent neoplasm (SACUMAN). *Acta Derm Venereol* 2006;**86**:387–92.
- [85] Cancer, cancer therapy, and hair. *Lancet* 1983;**2**:1177–8.
- [86] Severs GA, Griffin T, Werner-Wasik M. Cicatricial alopecia secondary to radiation therapy: case report and review of the literature. *Cutis* 2008;**81**:147–53.

- [87] Trüeb RM. Diffuse Hair Loss. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb RM (Hg.), *Hair growth and disorders*, 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2008, 259–72.
- [88] Hendrix S, Handjiski B, Peters EMJ, Paus R. A guide to assessing damage response pathways of the hair follicle: lessons from cyclophosphamide-induced alopecia in mice. *J Invest Dermatol* 2005;**125**:42–51.
- [89] Williamson PJ, de Berker D. Pohl-Pinkus constrictions of hair following chemotherapy for Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2005;**128**:582.
- [90] Selleri S, Arnaboldi F, Vizzotto L, Balsari A, Rumio C. Epithelium-mesenchyme compartment interaction and oncosis on chemotherapy-induced hair damage. *Lab Invest* 2004;**84**:1404–17.
- [91] Bodo E, Tobin DJ, Kamenisch Y, et al. Dissecting the impact of chemotherapy on the human hair follicle: a pragmatic in vitro assay for studying the pathogenesis and potential management of hair follicle dystrophy. *Am J Pathol* 2007;**171**:1153–67.
- [92] Amoh Y, Li L, Katsuoka K, Hoffman RM. Chemotherapy targets the hair-follicle vascular network but not the stem cells. *J Invest Dermatol* 2007;**127**:11–5.
- [93] Trüeb RM. Das idiopathische chronische Telogeneffluvium der Frau. *Hautarzt* 2000; **51**:899–905.
- [94] Bleiker TO, Nicolaou N, Traulsen J, Hutchinson PE. 'Atrophic telogen effluvium' from cytotoxic drugs and a randomized controlled trial to investigate the possible protective effect of pretreatment with a topical vitamin D analogue in humans. *Br J Dermatol* 2005;**153**:103–12.
- [95] Tosti A, Pazzaglia M. Drug reactions affecting hair: diagnosis. *Dermatol Clin* 2007; **25**:223–31.
- [96] Dorr VJ. A practitioner's guide to cancer-related alopecia. *Semin Oncol* 1998; **25**:562–70.
- [97] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;**47**:207–14.
- [98] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, 2009. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5x7.pdf.
- [99] Rebora A, Semino MT, Guarrera M. Trichodynia. *Dermatology* 1996;**192**:292–3.
- [100] Grimalt R, Ferrando J, Grimalt F. Trichodynia. *Dermatology* 1998;**196**:374.
- [101] García-Hernández MJ, Camacho FM. Chronic telogen effluvium: incidence, clinical and biochemical features, and treatment. *Arch Dermatol* 1999;**135**:1123–4.

- [102] Tobin DJ. Biology of hair follicle pigmentation. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb RM (Hg.), *Hair growth and disorders*, 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2008, 51–74.
- [103] Tran D, Sinclair RD, Schwarzer AP, Chow CW. Permanent alopecia following chemotherapy and bone marrow transplantation. *Australas J Dermatol* 2000;**41**:106–8.
- [104] Tosti A, Piraccini BM, Vincenzi C, Misciali C. Permanent alopecia after busulfan chemotherapy. *Br J Dermatol* 2005;**152**:1056–8.
- [105] Hampson JP, Donnelly A, Lewis-Jones MS, Pye JK. Tamoxifen-induced hair colour change. *Br J Dermatol* 1995;**132**:483–4.
- [106] *Rote Liste 2007 - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland*. Rote Liste Service GmbH, 2007.
- [107] Puglisi F, Aprile G, Sobrero A. Tamoxifen-induced total alopecia. *Ann Intern Med* 2001;**134**:1154–5.
- [108] Otberg N, Finner AM, Shapiro J. Androgenetic alopecia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;**36**:379–98.
- [109] Hoffmann R. Androgenetische Alopezie. *Hautarzt* 2004;**55**:89–111.
- [110] Gateley CA, Bundred NJ. Alopecia and breast disease. *BMJ* 1997;**314**:481.
- [111] Messenger A. Male Androgenetic Alopecia. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb RM (Hg.), *Hair growth and disorders*, 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2008, 159–70.
- [112] Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977;**97**:247–54.
- [113] Kiesewetter F. Die androgenetische Alopezie der Frau. In: Happle R (Hg.), *Research Report: Thema Haarausfall. Neue Erkenntnisse bei Haarwuchsstörungen*, Bd. 1. Ratingen: Oberstebrink Verlag, 2002, 76–85.
- [114] Olsen EA. The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 1999;**40**:106–9.
- [115] Evrenkaya TR, Atasoyu EM, Unver S, Basekim C, Baloglu H, Tulbek MY. Corticosteroid and tamoxifen therapy in sclerosing encapsulating peritonitis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;**19**:2423–4.
- [116] Shapiro J. Clinical practice. Hair loss in women. *N Engl J Med* 2007;**357**:1620–30.
- [117] Hans-Neuffer-Stiftung (Hg.). *Weltärztebund: Handbuch der Deklarationen, Erklärungen und Entschliessungen*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2008.

- [118] European Medicines Agency, London. *ICH Topic E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice: Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)*, 2002.
- [119] Hoffmann R. *Benutzerhandbuch TrichoScan Professional Version 3.0*. TRICHOLOG GmbH, Freiburg, 2007.
- [120] Hoffmann R. TrichoScan: what is new? *Dermatology* 2005;**211**:54–62.
- [121] Hoffmann R. TrichoScan: a novel tool for the analysis of hair growth in vivo. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003;**8**:109–15.
- [122] Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;**254**:1178–81.
- [123] Blume-Peytavi U, Vieten J, Knüttel A, Sommer C, Lademann J. Optical coherent tomography (OCT): A new method for online-measurement of hair shaft thickness. European Hair Research Society: Conference Abstract 2004.
- [124] Gieler U, Jungblut F, Harth W, et al. Scham und Berührung. Zusammenhänge in einer Studie mit 140 gesunden Probanden. *Physiotherapeut* 2008;**53**:27–34.
- [125] Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2010;**116**:1184–91.
- [126] Robinson A, Jones W. Changes in scalp hair after cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;**25**:155–6.
- [127] McGarvey EL, Leon-Verdin M, Baum LD, et al. An evaluation of a computer-imaging program to prepare women for chemotherapy-related alopecia. *Psychooncology* 2010;**19**:756–66.
- [128] Yeager CE, Olsen EA. Treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Dermatol Ther* 2011;**24**:432–42.
- [129] İnalöz HS, Devenci E, İnalöz SS, Unal B, Eralp A, Can I. The effects of tamoxifen on rat skin. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;**23**:50–2.
- [130] Arias NH, Houssay AB, Pieretti SA. Effects of cyproterone and tamoxifen upon the hair waves in mice. *Acta Physiol Lat Am* 1982;**32**:261–6.
- [131] Bhatia A, Singh B, Amarji B, Katare OP. Tamoxifen-loaded liposomal topical formulation arrests hair growth in mice. *Br J Dermatol* 2010;**163**:412–5.
- [132] Kho ME, Duffett M, Willison DJ, Cook DJ, Brouwers MC. Written informed consent and selection bias in observational studies using medical records: systematic review. *BMJ* 2009;**338**:b866.

- [133] Gassmueller J, Rowold E, Frase T, Hughes-Formella B. Validation of TrichoScan technology as a fully-automated tool for evaluation of hair growth parameters. *Eur J Dermatol* 2009;**19**:224–31.
- [134] Garcia Bartels N, Blume-Peytavi U. Haaralterung: Klinik, Ursachen und Prävention. In: Krutmann J, Diepgen T, Billmann-Krutmann C (Hg.), *Hautalterung – Grundlagen, Prävention, Therapie*, 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2008, 241–50.
- [135] Wolfram LJ. Human hair: a unique physicochemical composite. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48 Suppl 6**:106–14.
- [136] Gareri J, Koren G. Prenatal hair development: Implications for drug exposure determination. *Forensic Sci Int* 2010;**196**:27–31.
- [137] Mandt N, Vogt A, Blume-Peytavi U. Differential diagnosis of hair loss in children. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;**2**:399–411.
- [138] Garcia Bartels N, Blume-Peytavi U. Hair Loss in Children. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb RM (Hg.), *Hair growth and disorders*, 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2008, 273–309.
- [139] Dawber RP. The embryology and development of human scalp hair. *Clin Dermatol* 1988;**6**:1–6.
- [140] Chon SY, Champion RW, Geddes ER, Rashid RM. Chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2011;[doi](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.02.026):10.1016/j.jaad.2011.02.026.
- [141] Machado M, Moreb JS, Khan SA. Six cases of permanent alopecia after various conditioning regimens commonly used in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;**40**:979–82.
- [142] Palamaras I, Misciali C, Vincenzi C, Robles WS, Tosti A. Permanent chemotherapy-induced alopecia: a review. *J Am Acad Dermatol* 2011;**64**:604–6.
- [143] Saraogi P, Dhurat R. Automated digital image analysis (TrichoScan[®]) for human hair growth analysis: Ease versus errors. *Int J Trichol* 2010;**2**:5–13.
- [144] Ohnemus U, Uenal M, Inzunza J, Gustafsson JA, Paus R. The hair follicle as an estrogen target and source. *Endocr Rev* 2006;**27**:677–706.
- [145] Conrad F, Paus R. Estrogens and the hair follicle. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;**2**:412–23.
- [146] Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997;**60**:284–95.
- [147] Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;**101**:113–21.

- [148] Ruddy KJ, Partridge AH. Adherence with adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2009;**20**:401–2.
- [149] Kahan NR, Waitman DA, Blackman S, Vardy DA. Drug use evaluation of tamoxifen focusing on off-label use in a managed care population in Israel. *J Manag Care Pharm* 2010;**16**:355–9.
- [150] Hillmann K, Blume-Peytavi U. Diagnosis of hair disorders. *Semin Cutan Med Surg* 2009;**28**:33–8.
- [151] Lademann J, Shevtsova J, Patzelt A, et al. Optical coherent tomography for in vivo determination of changes in hair cross section and diameter during treatment with glucocorticosteroids – a simple method to screen for doping substances? *Skin Pharmacol Physiol* 2008;**21**:312–7.
- [152] Martin K, Schroeder W, Lorenzen B. *Handbuch SkinDex 300*. Mannheim, Germany: ISIS optronics, Version 2.5, 2002.
- [153] Garcia Bartels N, Jahnke I, Patzelt A, Richter H, Lademann J, Blume-Peytavi U. Hair shaft abnormalities in alopecia areata evaluated by optical coherence tomography. *Skin Res Technol* 2011;**17**:201–5.
- [154] Lademann J, Otberg N, Richter H, et al. Application of optical non-invasive methods in skin physiology: a comparison of laser scanning microscopy and optical coherent tomography with histological analysis. *Skin Res Technol* 2007;**13**:119–32.
- [155] Velasco MVR, Baby AR, Sarruf FD, et al. Prospective ultramorphological characterization of human hair by optical coherence tomography. *Skin Res Technol* 2009;**15**:440–3.
- [156] Hrdy D. Quantitative hair form variation in seven populations. *Am J Phys Anthropol* 1973;**39**:7–17.
- [157] Birch MP, Messenger JF, Messenger AG. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 2001;**144**:297–304.
- [158] Lindner J, Blume-Peytavi U, Hillmann K, et al. Hair shaft abnormalities after chemotherapy and tamoxifen therapy in breast cancer patients evaluated by optical coherence tomography. Unveröffentlicht.
- [159] Bernard BA. Hair shape of curly hair. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48 Suppl 1**:120–6.
- [160] Harth W, Hermes B, Niemeier V, Gieler U. Clinical pictures and classification of somatoform disorders in dermatology. *Eur J Dermatol* 2006;**16**:607–14.
- [161] Sulzberger MB, Witten VH, Kopf AW. Diffuse alopecia in women. Its unexplained apparent increase in incidence. *Arch Dermatol* 1960;**81**:556–60.

- [162] Engesser J. *Untersuchung des Schmerzverlaufs unter Transkutane Elektrischer Nervenstimulation (TENS) mit Hilfe des Heidelberger Schmerztagsbuchs*. Dissertation, Medizinische Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2001.
- [163] Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain* 1998;**76**:223–9.
- [164] Cicero TJ, Nock B, Meyer ER. Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;**279**:767–73.
- [165] Wolff H. Therapie der androgenetischen Alopezie der Frau mit Minoxidil-Lösung. *Gynäkologische Endokrinologie* 2009;**7**:5–8.
- [166] Durusoy C, Ozenli Y, Adiguzel A, et al. The role of psychological factors and serum zinc, folate and vitamin B12 levels in the aetiology of trichodynia: a case-control study. *Clin Exp Dermatol* 2009;**34**:789–92.
- [167] Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M. Stinging and rosacea. *Acta Derm Venereol* 1999;**79**:460–1.
- [168] Messlinger K, Fischer MJM, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med* 2011;**60**:82–9.
- [169] Ericson M, Gabrielson A, Worel S, Lee WS, Hordinsky MK. Substance P (SP) in innervated and non-innervated blood vessels in the skin of patients with symptomatic scalp. *Exp Dermatol* 1999;**8**:344–5.
- [170] DRK Schmerz-Zentrum Mainz. Mainzer Schmerztagsbuch für die Kopfschmerzdiagnostik, 1999. <http://www.drk-schmerz-zentrum.de/documents/infos/pdf/kopfschmerztagsbuch.pdf>.
- [171] Jage J. *Essentials der postoperativen Schmerztherapie. Ein Leitfaden für chirurgische Fächer*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2004.
- [172] Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 1983;**16**:87–101.
- [173] Duncan GH, Bushnell MC, Lavigne GJ. Comparison of verbal and visual analogue scales for measuring the intensity and unpleasantness of experimental pain. *Pain* 1989;**37**:295–303.
- [174] Hoss D, Segal S. Scalp dysesthesia. *Arch Dermatol* 1998;**134**:327–30.
- [175] Ständer S, Streit M, Darsow U, et al. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei chronischem Pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;**4**:350–70.
- [176] Schmelz M. Itch and pain. *Dermatol Ther* 2005;**18**:304–7.

- [177] Schmelz M. Interaktionen von Juckreiz und Schmerz. *Hautarzt* 2006;**57**:385–6, 388–9.
- [178] Lechner D, Weltermann A. Pathophysiologie der Chemotherapie-assoziierten Thrombose. *Hamostaseologie* 2009;**29**:112–20.
- [179] Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, Chokshi S, Isner JM. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res* 1993;**53**:3028–33.
- [180] Petz C. *In vivo*-Untersuchung zum möglichen Pathomechanismus der Chemotherapie-induzierten Kardiotoxizität. Nachweis einer 5-Fluorouracil assoziierten Vasokonstriktion. Dissertation, Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum, 2006.
- [181] Fillingim RB, Wallace MR, Herbstman DM, Ribeiro-Dasilva M, Staud R. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral Dis* 2008;**14**:673–82.
- [182] Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil* 1995;**16**:51–74.
- [183] Augustin M, Amon U, Braathen L, et al. Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;**2**:802–6.
- [184] Grolle M, Kupfer J, Brosig B, Niemeier V, Hennighausen L, Gieler U. The Skin Satisfaction Questionnaire – an Instrument to Assess Attitudes toward the Skin in Healthy Persons and Patients. *Dermatol Psychosom* 2003;**4**:14–20.
- [185] Koch U, Weis J. *Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung*. Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, 1998.
- [186] Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: understanding women’s health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol* 1998;**16**:501–14.
- [187] Dolte KS, Girman CJ, Hartmaier S, Roberts J, Bergfeld W, Waldstreicher J. Development of a health-related quality of life questionnaire for women with androgenetic alopecia. *Clin Exp Dermatol* 2000;**25**:637–42.
- [188] Fischer TW, Schmidt S, Strauss B, Elsner P. Hairdex. Ein Instrument zur Untersuchung der krankheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Haarerkrankungen. *Hautarzt* 2001;**52**:219–27.
- [189] Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. *BMJ* 2005;**331**:951–3.
- [190] Rosman S. Cancer and stigma: experience of patients with chemotherapy-induced alopecia. *Patient Educ Couns* 2004;**52**:333–9.
- [191] Helms RL, O’Hea EL, Corso M. Body image issues in women with breast cancer. *Psychol Health Med* 2008;**13**:313–25.

- [192] Siedentopf F. *Psychoonkologische Betreuung in der Gynäkologie*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, 2010.
- [193] Mulders M, Vingerhoets A, Breed W. The impact of cancer and chemotherapy: perceptual similarities and differences between cancer patients, nurses and physicians. *Eur J Oncol Nurs* 2008;**12**:97–102.
- [194] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0, Aug. 2006. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
- [195] Jungblut FM. *Validierung und klinische Erprobung des Hautzufriedenheitsfragebogens (HautZuf-30)*. Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen, 2005.
- [196] Wurmser L. *Die Maske der Scham. Die Psychoanalyse von Schamaffekten und Schamkonflikten*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1990.
- [197] Levy SM, Herberman RB, Whiteside T, Sanzo K, Lee J, Kirkwood J. Perceived social support and tumor estrogen/progesterone receptor status as predictors of natural killer cell activity in breast cancer patients. *Psychosom Med* 1990;**52**:73–85.
- [198] Graeser M, Bosse K, Brosig M, Engel C, Schmutzler RK. Association of hormone receptor status with grading, age of onset, and tumor size in BRCA1-associated breast cancer. *Virchows Arch* 2009;**454**:519–24.
- [199] Stierer M, Rosen H, Weber R, Hanak H, Spona J, Tüchler H. Immunohistochemical and biochemical measurement of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer. Correlation of histopathology and prognostic factors. *Ann Surg* 1993;**218**:13–21.

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AGA	androgenetische Alopezie
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AI	Aromataseinhibitor
ATAC	Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination
AUC	Area under the curve
ÄWS	äußere Wurzelscheide
BIG	Breast International Group
C	Chemotherapiegruppe
C_01	Probandenkürzel für die erste Probandin der Chemotherapiegruppe
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CIA	chemotherapieinduzierte Alopezie
CIAS	Studie zu chemotherapie- und tamoxifenbedingten Haarveränderungen
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
CRF	Case Report Form
CRC	Clinical Research Center for Hair and Skin Science, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
CT	Chemotherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D1	maximaler Haardurchmesser
D2	minimaler Haardurchmesser
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Doc	Docetaxel
DP	dermale Papille
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	Östrogenrezeptor
ET	endokrine Therapie
FAC	5-Fluorouracil, Adriamycin [®] , Cyclophosphamid
FEC	5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid
FPHL	female pattern hair loss
Gruppe C	Chemotherapiegruppe
Gruppe T	Tamoxifengruppe
HA	Haarausfall

Abkürzungsverzeichnis

HAAIR	Help with Adjustment to Alopecia by Image Recovery
HautZuf	Fragebogen zur Hautzufriedenheit
HF	Haarfollikel
HPF	high power field
HRQoL	health-related quality of life
hs	hormonsensibel
IBZ	Interdisziplinäres Brustzentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin
IWS	innere Wurzelscheide
KG	Körpergewicht
KME	Kopfhautmissempfindung
KO	Körperoberfläche
LK	Lymphknoten
LKM	Lymphknotenmetastase
MPHL	male pattern hair loss
NCI	National Cancer Institute
NSABP-B14	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, Protokoll B14
OCT	Optische Kohärenztomographie
Pac	Paclitaxel
PgR	Progesteronrezeptor
PR	Pruritus, juckende Kopfhautmissempfindung
q21d	alle 21 Tage
QoL	quality of life
Rep	Repräsentativerhebung
RNA	Ribonukleinsäure
SACUMAN	scalp alopecia due to a clinically unapparent or minimally apparent neoplasm
SERM	selektiver Östrogenrezeptormodulator
T	Tamoxifengruppe
T_01	Probandenkürzel für die erste Probandin der Tamoxifengruppe
T₁	1. Termin einer Visite
T₂	2. Termin einer Visite, 3 Tage nach T ₁ stattfindend
TAC	Docetaxel, Adriamycin [®] , Cyclophosphamid
TAM	Tamoxifen
TC	Docetaxel, Cyclophosphamid
TD	Trichodynie, nicht juckende Kopfhautmissempfindung
TrichoScan	TrichoScan [®]
V1	1. Studienvisite, vor Chemo- oder Tamoxifentherapie
V1 T₁	1. Termin der 1. Visite
V2	2. Visite, 3 Wochen nach Beginn der Chemo- oder Tamoxifentherapie
V3	3. Visite, 6 Wochen nach Beginn der Chemo- oder Tamoxifentherapie
V4	4. Visite, 18 Wochen nach Beginn der Chemo- oder Tamoxifentherapie, entsprechend 2 Wochen nach Ende der Chemotherapie
V5	5. Visite, 28 Wochen nach Beginn der Chemo- oder Tamoxifentherapie, entsprechend 12 Wochen nach Ende der Chemotherapie

VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

1.1	Aufbau des anagenen Terminalhaarfollikels im Längsschnitt.	4
1.2	Die Haarwachstumsphasen im Haarwachstumszyklus.	5
2.1	Bildbearbeitung mit der TrichoScan-Software.	30
3.1	Studienablauf von Rekrutierung bis Auswertung.	38
3.2	Alter der Studienteilnehmerinnen in Altersklassen.	39
3.3	Bildbeispiel einer OCT-Aufnahme.	48
3.4	Boxplots des Formfaktors in Chemotherapie- und Tamoxifengruppe. . . .	50
3.5	Bildbeispiel für den Ablauf von Haarverlust und Wiederwachstum bei CIA. .	51
3.6	Bildbeispiele für ein schnelleres Nachwachsen der Haare nach CIA.	52
3.7	Bildbeispiele für frontal und okzipital ungleichmäßigen Haarverlust an V3. .	53
3.8	Bildbeispiel für Haarstrukturveränderung von krausem zu glattem Haar. . .	53
3.9	Bildbeispiel für Haarstrukturveränderungen von glattem zu krausem Haar. .	53
3.10	Bildbeispiele zweier Probandinnen der Tamoxifengruppe.	54
3.11	Intensität von Trichodynie und Jucken in Gruppe C.	56
3.12	Intensität von Trichodynie und Jucken in Gruppe T.	58
3.13	Kumulative Intensität der Kopfhautmissempfindungen im Gruppenvergleich. .	60
3.14	Intensität der Kopfhautmissempfindungen in Abhängigkeit von den Telo- genhaarraten in der Chemotherapiegruppe.	61
3.15	Werte des Hautzufriedenheitsfragebogens im Gruppenvergleich.	64

Tabellenverzeichnis

1.1	Dauer der verschiedenen Haarzyklusphasen nach Körperregionen.	6
1.2	Durchmesser und Dichte verschiedener Haartypen nach ethnischer Zugehörigkeit.	7
1.3	Histopathologische Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach TNM.	8
1.4	Histologischer Malignitätsgrad von Brustkrebszellen.	10
1.5	Klassifikation der endokrinen Sensitivität von Brustkrebszellen.	11
1.6	Therapieempfehlungen der St. Gallen Konsensuskonferenz 2007.	12
1.7	Übersicht über die Zytostatikaklassen.	12
1.8	Zytostatika und ihre Potenz, Haarausfall hervorzurufen.	16
1.9	Einteilung der CIA nach WHO.	17
1.10	Einteilung der CIA nach CTCAE.	17
1.11	Einteilung der AGA vom weiblichen Typ nach Ludwig.	19
2.1	Therapiegruppen und Gruppengrößen.	21
2.2	Zeitliche Abfolge von Studieneinschluss und Untersuchungen.	24
3.1	Kontaktaufnahmemodalitäten.	37
3.2	Basisdaten der Studienteilnehmerinnen.	40
3.3	Tumoreigenschaften der Studienteilnehmerinnen.	41
3.4	Verabreichte zytostatische Schemata in Gruppe C.	42
3.5	Telogenhaarraten und Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test.	43
3.6	Vergleich der Telogenhaarraten mit dem Wilcoxon-Test.	44
3.7	Auftretenshäufigkeit von Telogenhaarraten > 25 % und Vergleich mit dem Exaktem Test nach Fisher.	44
3.8	Anagenhaarraten und Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test.	45
3.9	Vergleich der Anagenhaarraten mit dem Wilcoxon-Test.	45
3.10	Haardichte und Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test.	46
3.11	Vergleich der Haardichte mit dem Wilcoxon-Test.	47
3.12	Haardurchmesser und Vergleich im Mann-Whitney-U-Test.	48
3.13	Vergleich der Haardurchmesser an V1 und V5 in Gruppe C.	48
3.14	Vergleich der Haardurchmesser an V1 und V5 in Gruppe T.	49
3.15	Formfaktor und Vergleich mittels T-Test und univariater Varianzanalyse.	50
3.16	Intensitäten von Kopfhautmissempfindungen in Gruppe C.	55
3.17	Qualitäten der Kopfhautmissempfindungen in Gruppe C.	57
3.18	Zusammenhang der Kopfhautmissempfindungen mit Berührung von Kopfhaut oder Haaren in Gruppe C.	57

3.19	Intensitäten von Kopfhautmissempfindungen in Gruppe T.	59
3.20	Qualitäten der Kopfhautmissempfindungen in Gruppe T.	59
3.21	Zusammenhang der Kopfhautmissempfindungen mit Berührung von Kopfhaut oder Haaren in Gruppe T.	59
3.22	Teilnehmerzahl am Hautzufriedenheitsfragebogen.	61
3.23	Itemmittelwerte im Hautzufriedenheitsfragebogen.	62
3.24	Ergebnisse des Hautzufriedenheitsfragebogens nach Item, Gruppe und Studienzeitpunkt.	63
3.25	Korrelationen von Items im Hautzufriedenheitsfragebogen und Charakteristika der Tumorerkrankung.	64

Erklärung

Ich, Julia Lindner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Chemotherapieinduzierte Alopezie: Untersuchungen zu Haarwachstum, Haardichte, Haardurchmesser, Haarform, Trichodynie und Hautzufriedenheit an Frauen mit Mammakarzinom unter antineoplastischer Therapie

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, März 2012

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Lindner J, Hillmann K, Blume-Peytavi U, Lademann J, Lux A, Stroux A, Schneider A, Garcia Bartels N. Hair shaft abnormalities after chemotherapy and tamoxifen therapy in patients with breast cancer evaluated by optical coherence tomography. *Br J Dermatol* 2012;**167**:1272–8.

Danksagung

Viele Menschen haben diese Arbeit mit getragen. Erst mit ihrer Hilfe konnte diese Arbeit zu dem werden, was hier vorliegt. Ihnen allen gebührt mein herzlicher Dank.

Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Sterry danke ich für die Möglichkeit, an seiner Klinik zu forschen. Ein großer Dank sei an Frau Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi gerichtet für die hervorragende fachliche Betreuung und die einzigartige Möglichkeit, an ihrem Haarzentrum forschen und lernen zu dürfen. Mein besonderer Dank gilt außerdem Frau Dr. med. Natalie Garcia Bartels, die mich während der gesamten Zeit unterstützt und begleitet hat und, teilweise trotz Elternzeit, immer als fachkundiger Ansprechpartner zur Verfügung stand. Ebenfalls gilt Frau Kathrin Hillmann ein ganz besonderer Dank. Ihr verdanke ich viele gute Ideen für Studienplanung, Rekrutierung und -durchführung. Danke für all die praktische Hilfe und die theoretischen Anregungen, für die immer Zeit und gute Laune vorhanden war. Auch bei zahlreichen anderen Mitarbeitern des Clinical Research Center for Hair and Skin Science habe ich viel Diskussionsbedarf decken können. Insbesondere möchte ich Frau Prof. Dr. med. Helga Albrecht-Nebe danken für ihr stetes Interesse am Vorankommen der Studie und ihre hilfreichen Ratschläge. Ich danke der Studienschwester Martina Schulte für die gute Zusammenarbeit bei den Untersuchungen und ihren umsichtigen Umgang mit den Studienteilnehmerinnen. Herrn Prof. Dr. med. Uwe Gieler und Herrn PD Dr. med. Jörg Kupfer möchte ich meinen Dank aussprechen für die Möglichkeit, den Hautzufriedenheitsfragebogen in dieser Studie anwenden zu dürfen und für die Auswertung des Fragebogens. Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr.-Ing. habil. Jürgen Lademann und seinen Mitarbeitern vom Center of Experimental & Applied Cutaneous Physiology sei gedankt für die Möglichkeit der Nutzung des OCT-Gerätes. Weiterhin danke ich ärztlichen und pflegerischen Kollegen der Brustzentren der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter Leitung von Prof. Dr. med. Achim Schneider und des DRK Westend, insbesondere Dr. med. Winfried Schoenegg, für ihr hilfreiches Engagement bei der Rekrutierung der Frauen. Vor allem möchte ich mich bei den Frauen bedanken, die trotz der außergewöhnlichen Situation, in der sie sich befanden, bereitwillig und mit Interesse an der Studie teilgenommen haben. Nicht nur in Bezug auf den chemotherapiebedingten Haarausfall, sondern auch was die Verarbeitung der Alopezie und der Krebserkrankung angeht, glaube ich, sehr viel von ihnen gelernt zu haben. Frau Dipl.-Math. Anke Lux vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der OCT-Ergebnisse. Freunden, Kollegen und meiner Familie sei gedankt für kommentierendes und korrigierendes Lesen der Arbeit und Andreas für die Unterstützung beim Lösen von Problemen mit *Latex* und *IGOR Pro*.

A Anhang

**Klinische Studie zur Erfassung von
Veränderungen in Haarstruktur, Haarqualität
und Haarwachstumsphasen unter
antineoplastischer Therapie.**

TRICHODYNIE-TAGEBUCH

Code: | _ | _ | _ | | _ | _ | _ |

Erfahrungsberichte von Patientinnen unter Chemotherapie haben gezeigt, dass es im Verlauf der Therapie mitunter zu einer Schmerz- oder Berührungsempfindlichkeit der Haare oder Kopfhaut (sog. „Trichodynie“) kommen kann. Das kann sowohl alleine, als auch zusätzlich zum eventuell auftretenden Haarverlust, eine starke psychische Belastung sein. Dieser Belastung wollen wir, anhand eines Tagebuchs über Missempfindungen und Schmerzhaftigkeit der Kopfhaut oder Haare auf den Grund gehen

Bitte tragen Sie in dieses Tagebuch ab Beginn, bis zum Ende der Studie ein, ob Sie Missempfindungen/Schmerzhaftigkeit bei Berührung der Kopfhaut oder Haare empfinden. Sollten Sie keine Missempfindungen bemerken, brauchen Sie keinen Eintrag zu machen oder kreisen Sie Stärke „0“ an.

Die Eintragungen sollten umfassen:

- Datum
- Stärke der Missempfindung auf einer Skala von 0-10 einkreisen (0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden).
- Bitte kreuzen Sie unter „Art der Missempfindung“ an, ob die Missempfindung bei Kopfhaut- oder Haarberührung oder auch ohne Berührung auftritt. Sie können hier aus 9 Antwortmöglichkeiten auswählen, wie sich die Missempfindung anfühlt.

Woche vom . bis .

-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missempfindung an jedem Tag (Datum) an.--

		Stärke:	Art der Missempfindung:
Montag der:	. .		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend
Dienstag der:	. .		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend
Mittwoch der:	. .		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend
Donnerstag der:	. .		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend
Freitag der:	. .		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend
Samstag der:	. .		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend
Sonntag der:	. .		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend

(0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

Genauere Beschreibung der Beschwerden:

Woche vom . bis .

-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missemppfindung an jedem Tag (Datum) an.--

	Stärke:	Art der Missemppfindung:
Montag der:		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend
Dienstag der:		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend
Mittwoch der:		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend
Donnerstag der:		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend
Freitag der:		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend
Samstag der:		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend
Sonntag der:		Bei Berührung: <input type="checkbox"/> der Kopfhaut <input type="checkbox"/> des Haares <input type="checkbox"/> ohne Berührung <input type="checkbox"/> juckend <input type="checkbox"/> brennend <input type="checkbox"/> pochend <input type="checkbox"/> drückend <input type="checkbox"/> reißend <input type="checkbox"/> stechend <input type="checkbox"/> ziehend <input type="checkbox"/> dumpf <input type="checkbox"/> bohrend (0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

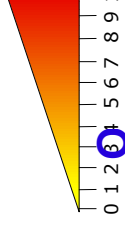
Genauere Beschreibung der Beschwerden:

Beispiel zum Ausfüllen des Trichodynietagebuchs:

Woche vom 23.07 bis 29.07

-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missemppfindung an jedem Tag (Datum) an.--

Dienstag der: 24.07.07



Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

(0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

Genauere Beschreibung der Beschwerden:

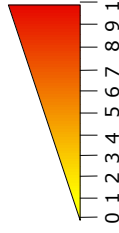
- vor allem am Vorderkopf

Am Dienstag den 24.07.07 hatte die Probandin mäßige, brennende Schmerzen bei Berührung der Kopfhaut. Vor allem am Vorderkopf.

VOR THERAPIE:

Datum: . .

-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missemmpfindung an jedem Tag (Datum) an.--



Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

(0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

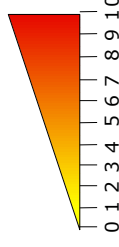
Genauere Beschreibung der Beschwerden:

Woche vom . . bis . .

-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missemppfindung an jedem Tag (Datum) an.--

Stärke:

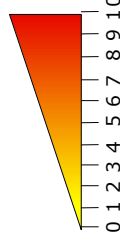
Montag der:



Art der Missemppfindung:

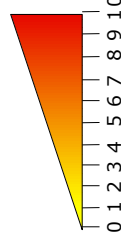
Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Dienstag der:



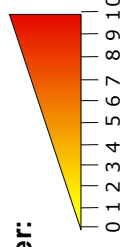
Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Mittwoch der:



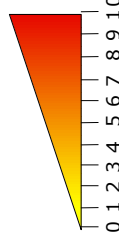
Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Donnerstag der:



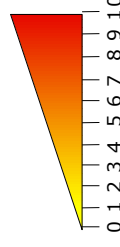
Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Freitag der:



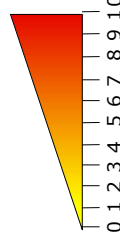
Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Samstag der:



Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Sonntag der:



Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

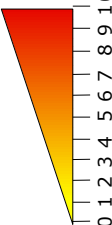
(0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

Genauere Beschreibung der Beschwerden:

Woche vom . bis .

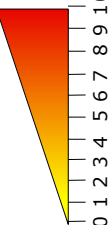
-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missemppfindung an jedem Tag (Datum) an.--

Montag der: . .

Stärke: 

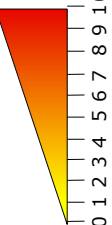
Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Dienstag der: . .

Stärke: 

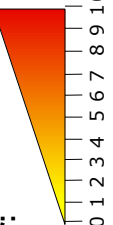
Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Mittwoch der: . .

Stärke: 

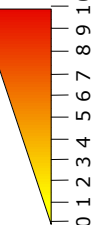
Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Donnerstag der: . .

Stärke: 

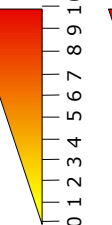
Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Freitag der: . .

Stärke: 

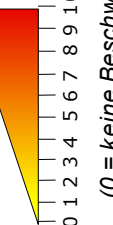
Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Samstag der: . .

Stärke: 

Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Sonntag der: . .

Stärke: 

Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

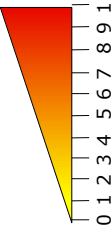
(0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

Genauere Beschreibung der Beschwerden:

Woche vom . bis .

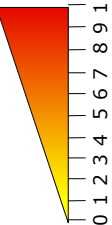
-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missemppfindung an jedem Tag (Datum) an.--

Montag der: . .

Stärke: 

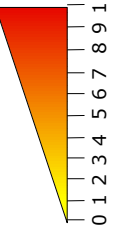
Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Dienstag der: . .

Stärke: 

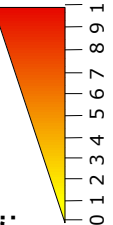
Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Mittwoch der: . .

Stärke: 

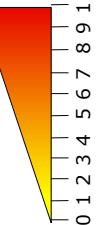
Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Donnerstag der: . .

Stärke: 

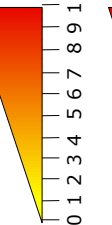
Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Freitag der: . .

Stärke: 

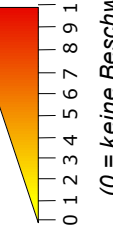
Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Samstag der: . .

Stärke: 

Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Sonntag der: . .

Stärke: 

Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

(0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

Genauere Beschreibung der Beschwerden:

Woche vom . bis .

-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missempfindung an jedem Tag (Datum) an.--

Montag der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Dienstag der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Mittwoch der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Donnerstag der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Freitag der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Samstag der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Sonntag der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

(0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

Genauere Beschreibung der Beschwerden:

Woche vom . bis .

-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missempfindung an jedem Tag (Datum) an.--

Montag der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Dienstag der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Mittwoch der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Donnerstag der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Freitag der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Samstag der: . .

Stärke:

Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Sonntag der: . .

Stärke:

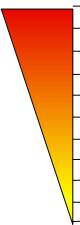
Art der Missempfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

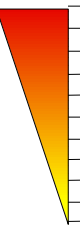
(0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

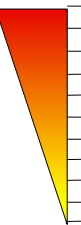
Genauere Beschreibung der Beschwerden:

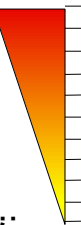
Woche vom . bis .

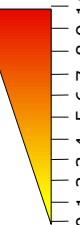
-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missemppfindung an jedem Tag (Datum) an.--

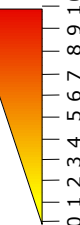
Montag der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

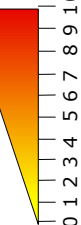
Dienstag der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Mittwoch der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Donnerstag der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Freitag der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Samstag der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend


Sonntag der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

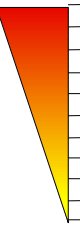
(0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

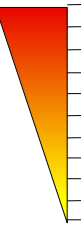
Genauere Beschreibung der Beschwerden:

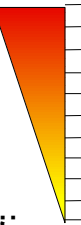
Woche vom . bis .

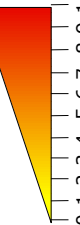
-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missemppfindung an jedem Tag (Datum) an.--

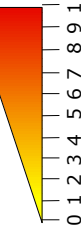
Montag der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

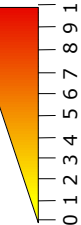
Dienstag der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Mittwoch der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Donnerstag der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Freitag der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Samstag der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Sonntag der:  **Art der Missemppfindung:**
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

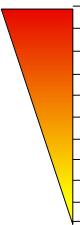
(0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

Genauere Beschreibung der Beschwerden:

Woche vom . bis .

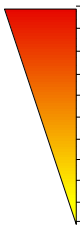
-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missemppfindung an jedem Tag (Datum) an.--

Montag der: . .

Stärke: 


Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Dienstag der: . .

Stärke: 


Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Mittwoch der: . .

Stärke: 


Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Donnerstag der: . .

Stärke: 


Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Freitag der: . .

Stärke: 


Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Samstag der: . .

Stärke: 

Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Sonntag der: . .

Stärke: 

Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend


(0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

Genauere Beschreibung der Beschwerden:

Woche vom . bis .

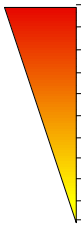
-- Bitte kringeln/kreuzen Sie jeweils die Stärke und Art der Missemppfindung an jedem Tag (Datum) an.--

Montag der: . .

Stärke: 


Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Dienstag der: . .

Stärke: 


Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Mittwoch der: . .

Stärke: 


Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Donnerstag der: . .

Stärke: 


Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Freitag der: . .

Stärke: 


Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Samstag der: . .

Stärke: 

Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

Sonntag der: . .

Stärke: 

Art der Missemppfindung:
 Bei Berührung: der Kopfhaut
 des Haares ohne Berührung
 juckend brennend pochend drückend
 reißend stechend ziehend dumpf bohrend

(0 = keine Beschwerden; 10 = stärkste Beschwerden)

Genauere Beschreibung der Beschwerden:

HautZuf¹

(Fragebogen zur Hautzufriedenheit)

Im folgenden liegt Ihnen ein Fragebogen zur **Hautzufriedenheit** (HautZuf) vor, bei dem Sie zu verschiedenen Aussagen angeben sollen, ob sie für Sie eher „vollkommen“ oder eher „gar nicht“ zutreffen. Sie haben dazu fünf Abstufungsmöglichkeiten in Ankreuzform.

Entscheiden Sie sich möglichst ohne lange zu Überlegen für eine Antwortmöglichkeit und füllen Sie den Fragebogen bitte vollständig aus; Sie können beim Ausfüllen nichts falsch machen. Am Anfang finden Sie zunächst einige Fragen zu Ihrer Person in anonymer Form.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Fragen zu Ihrer Person:

Alter: ____ Jahre

Geschlecht: weiblich männlich

Familienstand: ledig verheiratet nicht-eheliche Lebensgemeinschaft
geschieden verwitwet

Schulabschluss: ohne Hauptschule Realschule Abitur

Beruf: _____

Hauterkrankungen: Ja Nein

wenn ja:

welche? _____

seit wann? _____

Besteht wegen der Hauterkrankung ärztliche Behandlung?

Ja Nein

¹ © Kupfer/Niemeier/Brosig/Grolle/Gieler 2003 - AG Psychosomatische Dermatologie Gießen

	trifft gar nicht zu			trifft voll- kommen zu	
1. Ich berühre mich gerne selbst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Körperliches wie Schweißgeruch stößt mich oft ab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Beim Betrachten schmutziger Dinge bekomme ich Gänsehaut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich schaue mich gerne im Spiegel an	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Mich selbst zärtlich zu berühren tut mir gut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Im Arm meiner Eltern habe ich als Kind schnell Trost gefunden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Es gibt öfter Menschen, die ich sehr ungepflegt und abstoßend finde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Mich selbst zu berühren beruhigt mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ich betrachte gerne meinen Körper	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Mich selbst zu streicheln, finde ich sehr angenehm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Meine Eltern haben oft mit mir geschmust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Für meine Eltern war Körperkontakt mit mir immer selbstverständlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Eine zärtliche Berührung wirkt bei mir lange nach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Meine Eltern haben mich oft in den Arm genommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ein verschmutztes Glas ist mir sehr unangenehm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	trifft gar nicht zu			trifft voll- kommen zu	
16. Es ist mir unangenehm, öffentliche Toiletten zu benutzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ein schmutziges Hotelzimmer reklamiere ich sofort	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. In peinlichen Situationen könnte ich im Boden versinken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Es kommt vor, dass ich am liebsten „nicht in meiner Haut stecken“ möchte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ich habe ein starkes Anlehnungsbedürfnis an meine/n Partner/in	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Nähe und Geborgenheit sind für mich sehr wichtig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Nach einem Orgasmus liebe ich es, noch weiter zärtlich zu sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. In Krisenzeiten fühle ich mich hässlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Ich erröte oft, wenn ich im Mittelpunkt stehe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Mit meinen Eltern habe ich als Kind viel gerangelt und herumgetobt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Meine Eltern waren körperlich eher zurückhaltend und haben mich nur selten berührt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Es ist mir unangenehm, wenn andere (z.B. mein/e Partner/in) mich nackt sehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Wenn mir etwas peinlich ist, werde ich schnell rot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Ich bin ein Mensch, der gar nicht zu viel Körperkontakt vom Partner bekommen kann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Bei einer zärtlichen Berührung durch meine/n Partner/in spüre ich häufig ein angenehmes Kribbeln in meiner Haut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Auswertungsschema für den HautZuf –Fragebogen:¹

Trifft gar nicht zu = 0 trifft vollkommen zu = 4

Skala 1: Selbst-Berührung

Zugehörige Items: 1, 4, 5, 8, 9, 10 (I1+!4+!5+!8+!9+!10)

Skala 2: Berührung durch Eltern

Zugehörige Items: 6, 11, 12, 14, 25, 26 (invertiert) (!6+!11+!12+!14+!25-!26 +4)

Skala 3: Berührung durch Partner/in

Zugehörige Items: 13, 20, 21, 22, 29, 30 (I13+I20+I21+I22+I29+I30)

Skala 4: Ekel

Zugehörige Items: 2, 3, 7, 15, 16, 17 (I2+I3+I7+I15+I16+I17)

Skala 5: Scham

Zugehörige Items: 18, 19, 23, 24, 27, 28 (I18+I19+I23+I24+I27+I28)

¹ © Kupfer/Niemeier/Brosig/Grolle/Gieler 2003 - AG Psychosomatische Dermatologie Gießen