

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité
Centrum 12 für Innere Medizin und Dermatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Epidemiologie und Pathogenese des Lichen planopilaris in
der Hautklinik der Charité Berlin

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Donate Meinhard

aus Köln

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi
2. Prof. Dr. med. H. Wolff
3. Prof. Dr. med. T. Dirschka

Datum der Promotion: 22.03.13

Für Jolanda,
Ramin und Daniel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	3
1.1	Vernarbende Alopezien.....	3
1.1.1	Lichen planopilaris.....	3
1.1.1.1	Klassische Form des LPP.....	5
1.1.1.2	Frontal fibrosierende Alopezie.....	7
1.1.1.3	Graham-Little-Piccardi-Syndrom.....	8
1.2	Lichen ruber.....	8
1.3	Haarsprechstunde Charité Dermatologie.....	9
2	Ziel und Fragestellung der Arbeit.....	11
3	Methoden.....	12
3.1	Patientenkollektiv LPP.....	12
3.1.1	Suche der Patientenakten LPP.....	12
3.1.2	Zu erfassende Daten aus den Patientenakten LPP.....	13
3.1.2.1	Kodierung der Exelltable.....	13
3.2	Kontrollgruppe.....	15
3.2.1	Auswahlkriterien der Kontrollgruppe.....	15
3.2.2	Suche der Patientenakten Kontrollgruppe.....	16
3.2.3	Zu erfassende Daten der Kontrollgruppe.....	16
3.2.3.1	Kodierung der Exelltable.....	17
3.3	Statistische Methoden.....	18
3.4	Literaturrecherche zum Lichen ruber und assoziierte Erkrankungen sowie induzierende Medikamente.....	18
4	Ergebnisse.....	19
4.1	Klinische Charakteristika LPP Kollektiv.....	19
4.1.1	Diagnose.....	19
4.1.2	Geschlechterverteilung.....	19
4.1.3	Alter.....	20
4.1.4	Hauttyp.....	20
4.1.5	Labor.....	21
4.1.6	Gynäkologischer Status.....	21
4.1.7	Augenbrauen, Achsel- und Schambehaarung.....	22
4.1.8	Diagnosesicherung.....	23
4.1.9	Neuvorstellungen.....	24
4.1.10	Begleitende Erkrankungen.....	25
4.1.11	Begleitende Medikamenteneinnahmen.....	26
4.2	Klinische Charakteristika Kontrollkollektiv.....	27
4.2.1	Diagnose.....	27
4.2.2	Geschlechterverteilung.....	27
4.2.3	Alter.....	27
4.2.4	Hauttyp.....	27
4.2.5	Labor.....	27
4.2.6	Gynäkologischer Status.....	28
4.2.7	Augenbrauen, Achsel- und Schambehaarung.....	28
4.2.8	Begleitende Erkrankungen.....	29
4.2.9	Begleitende Medikamenteneinnahmen Kontrollgruppe.....	30
4.3	Vergleichende Betrachtung zwischen LPP Kollektiv und Kontrollkollektiv.....	31
4.3.1	Alter.....	31
4.3.2	Geschlechterverteilung.....	32
4.3.3	Hauttyp.....	32
4.3.4	Labor.....	33
4.3.5	Gynäkologischer Status.....	33
4.3.6	Augenbrauen, Achsel- und Schambehaarung.....	34
4.3.7	Begleitende Erkrankungen.....	36
4.3.7.1	Schilddrüsenfunktionsstörung.....	36
4.3.7.2	Lichen ruber.....	37

4.3.7.3	Vitiligo.....	37
4.3.8	Begleitende Medikamenteneinnahmen.....	38
4.3.8.1	Hormonersatztherapie in der Menopause.....	38
4.3.8.2	Hormonelle Kontrazeptiva.....	39
4.3.8.3	L-Thyroxin.....	39
4.3.8.4	Interferon.....	39
4.4	Therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit LPP in der Charité Dermatologie.....	40
4.5	Fallbeispiele LPP.....	40
4.5.1	Patientin mit klassischem LPP.....	40
4.5.2	Patientin mit FFA.....	42
5	Diskussion.....	44
5.1	Diagnose LPP, Diagnosesicherung, Neuvorstellungen und steigende Inzidenz.....	44
5.2	Klinischen Charakteristika der Patienten mit LPP und Unterschiede zur Kontrollgruppe?.....	45
5.2.1	Alter.....	46
5.2.2	Geschlechterverteilung.....	46
5.2.3	Hauttyp.....	46
5.2.4	Labor.....	47
5.2.5	Gynäkologischer Status.....	48
5.2.6	Augenbrauen, Achsel- und Schambehaarung.....	49
5.2.7	Begleitende Erkrankungen.....	50
5.2.7.1	Schilddrüsenfunktionsstörung.....	51
5.2.7.2	Lichen ruber.....	52
5.2.7.3	Vitiligo.....	53
5.2.8	Begleitende Medikamenteneinnahmen.....	53
5.2.8.1	Hormonersatztherapie in der Menopause.....	53
5.2.8.2	Hormonelle Kontrazeptiva.....	54
5.2.8.3	L-Thyroxin.....	55
5.2.8.4	Interferon.....	55
5.3	Identifizierte krankheitsprovozierende oder -begünstigende Faktoren.....	55
5.4	Korrelation zwischen dem Lichen ruber induzierenden bzw. begünstigenden Faktoren und LPP.....	57
5.4.1	Hepatitisinfektion.....	57
5.4.2	Schilddrüsenfunktionsstörungen.....	58
5.4.3	Dyslipidämie.....	59
5.4.4	Durch Statineinnahme induzierte Autoimmunerkrankungen.....	59
5.4.5	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	60
5.4.6	Diabetes mellitus Typ 2.....	60
5.5	Verfolgte Behandlungsansätze im untersuchten Patientenkollektiv.....	60
5.6	Schlussfolgerungen.....	62
5.6.1	Welche Datenmerkmale der LPP Patienten sollten in Zukunft erfasst werden, um ein besseres Verständnis dieser Erkrankung zu erwerben?.....	62
5.6.2	Ausblick.....	65
5.6.3	Grenzen und Schwächen der Untersuchung.....	65
6	Zusammenfassung.....	67
7	Literaturverzeichnis.....	69
8	Anhang.....	74
8.1	Dokumentationsbogen für Patienten mit LPP.....	74
8.2	Tabellenverzeichnis.....	75
8.3	Abbildungsverzeichnis.....	76
8.4	Abkürzungsverzeichnis.....	77
8.5	Lebenslauf.....	79
8.6	Publikationsliste.....	80
8.7	Danksagung.....	81
8.8	Erklärung.....	82

1 Einleitung

1.1 Vernarbende Alopezien

Bei den vernarbenden Alopezien handelt es sich um eine große inhomogene Gruppe von Erkrankungen, denen gemeinsam ist, dass es zu einer irreversiblen Haarfollikelschädigung und damit zu einem irreversiblen Haarverlust kommt.

Grundsätzlich muss zwischen primär vernarbenden Alopezien und sekundär vernarbenden Alopezien, z.B. nach Verletzungen, Infektionen oder der Einwirkung von Noxen unterschieden werden. Teilweise bleibt der Auslöser ungeklärt, insbesondere wenn die erste Untersuchung des Patienten erst im vernarbten Endstadium, der Pseudopelade Brocq erfolgt, in dem häufig klinisch und histologisch die Ursache der Vernarbung nicht mehr bestimmt werden kann [1, 2].

Die primär vernarbenden Alopezien werden seit dem in 2001 stattgefundenen „Workshop on cicatricial Alopecia“ der „North American Hair Research Society“ als Arbeitshypothese in drei große Gruppen eingeteilt. Die Unterteilung erfolgt nach dem vorherrschend vorliegenden Entzündungsinfiltrat um den Haarfollikel. Unterschieden wird das vorherrschende Vorhandensein von neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten oder der unspezifische oder gemischte Typ. Der Lichen planopilaris ist der Prototyp mit vorherrschendem lymphozytären Entzündungsinfiltrat [3].

1.1.1 Lichen planopilaris

Der Lichen planopilaris (LPP) gehört zu der Gruppe des Lichen ruber. Bei der Erkrankung handelt es sich um eine entzündliche Verhornung der Haarfollikel der behaarten Kopfhaut. Diese Verhornung führt zu einer progressiven vernarbenden Follikelatrophie [4]. Gleichzeitig kann es zum Auftreten von lichenoiden, Lichen ruber-artigen Hautveränderungen am Rest des Integumentes sowie der Mund- und Genitalschleimhaut kommen [5]. Der LPP ist eine seltene Erkrankung, die Prävalenz liegt bei ca. 1,25 % aller Alopezien. Der prozentuale Anteil des LPP an den vernarbenden Alopezien beträgt ca. 25 % (Die Angaben liegen je nach Autor zwischen 23 - 28 % [6, 7]).

Der Gipfel der Inzidenz liegt im Alter zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Die Prävalenz liegt mit 69 % bei Frauen deutlich höher als bei Männern, bei denen die Prävalenz 31 % beträgt [4, 6].

Die Pathogenese ist nach heutigem Wissensstand noch ungeklärt. Die Hypothese einer Autoimmunogenese ist weit verbreitet.

Der LPP wird als T-Zell-vermittelte Erkrankung beschrieben, die den oberen Follikelanteil betrifft. Die CD 8: CD 4 Ratio ist erhöht und die immunhistochemische Ki-67-Färbung der

Wulstregion des Haarfollikels zeigt eine verringerte Aktivität. Damit liegt eine herabgesetzte Proliferation im Vergleich zum gesunden Haarfollikeln vor [1].

Das histologische Korrelat ist eine perifollikuläre lymphohistiozytäre Entzündung, welche reaktiv perifollikuläre Hyperkeratosen zur Folge hat und letztlich zu einer progredienten perifollikulären Fibrosierung führt. Diese Fibrosierung führt zu einer Zerstörung der Stammzellen in der Wulstregion und zu einem Untergang des betroffenen Haarfollikels und damit zu einer vernarbenden Alopezie [4].

Im Rahmen der Stammzellforschung werden aktuell Faktoren der Pathogenese des LPP untersucht. Ein Forschungsschwerpunkt beschäftigt sich mit Stammzellen und deren Wirkung im Zusammenhang mit PPAR-gamma (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Es wird untersucht ob ein Fehlen von PPAR-gamma LPP verursachen kann. Erste Forschungsergebnisse stammen aus dem Mausmodell. In der Zukunft könnten sich hieraus neue Therapiestrategien ergeben [8, 9].

Leitsymptome des LPP sind Pruritus der Kopfhaut, Haarausfall, Hyperästhesie der Kopfhaut, folliculäre livide Erytheme sowie vermehrte Schuppung der Kopfhaut.

Grundsätzlich können drei verschiedene Formen des LPP unterschieden werden. Die klassische Form, die frontal fibrosierende alopezische Form auch bekannt unter dem Namen M. Kossard sowie das Graham – Little – Piccardi – Syndrom [3].

Beim LPP handelt es sich zum Teil um ein sehr schwerwiegendes Krankheitsbild. Der Leidensdruck der betroffenen Patienten ist beim LPP aufgrund des schmerzhaften entzündlichen Prozesses und der vernarbenden und damit dauerhaften, teilweise sichtbaren Alopezie der Kopfbehaarung sehr ausgeprägt.

Da die Entzündung und damit die vernarbende, nicht regenerierbare Alopezie teilweise sehr schnell fortschreitet, kann man beim LPP von einer Notfallsituation der Kopfhaut („*capillary emergency*“) sprechen [4].

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es bisher nur wenige Analysen über die Wirksamkeiten der Vielzahl der angewandten Therapien beim LPP. Die Vielzahl von unterschiedlichen Therapieschemata und -ansätzen in den verschiedenen Haarzentren, insbesondere in der „second-line“ und „third-line“ Therapie belegt die Schwierigkeit der Therapie des LPP. Aktuell existiert keine evidenzbasierte Therapieleitlinie [10]

Die aktuelle „first-line“ Therapie ist die topische oder intraläsionale Therapie mit Steroiden. Fast alle Patienten mit LPP werden zu Beginn der Erkrankung oder nach Diagnosestellung aufgrund der einfachen Anwendung, der geringen Kosten und den relativ geringen Nebenwirkungen mit topischen oder intraläsionalen Steroiden behandelt. In vielen Fällen ist mit topischen Steroiden alleine ein guter Therapieerfolg und damit ein Stillstand der Erkrankung und ein Rückgang der Entzündung zu erzielen [11].

Die am häufigsten durchgeführte „second-line“ Therapie besteht in der Gabe von systemischen (oralen) Steroiden, bei der bereits aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils (Hypertonie, Blutzuckerentgleisungen, M. Cushing) ein schwerwiegender Krankheitsverlauf und das Therapieversagen von lokalen Therapien vorliegen muss. Nach Absetzen von systemischen Steroiden kommt es häufig zu einer erneuten Aktivität der Erkrankung und damit zu einem Rezidiv der entzündlichen Areale, die zu einer vernarbenden Alopezie führen.

Zu dem breiten Spektrum der in der „third-line“ der Therapie gegebenen Medikamente gehören Ciclosporin A, Mycophenolsäure, Tetracycline, Hydroxychloroquin [10, 12], Minoxidil [13] sowie topische Retinoide [4] und Thalidomid [14]. Die Möglichkeit einer Wirksamkeit von Methotrexat wird diskutiert [4], bisher liegen jedoch keine eindeutigen Daten vor. Mit Ausnahme von Hydroxychloroquin handelt es sich bei allen genannten „third-line“ Therapien um „off-label“ Verwendungen.

1.1.1.1 Klassische Form des LPP

Die klassische Form des LPP macht 91 % aller Fälle von LPP aus [6]. Das Auftreten ist typischer Weise zwischen dem 25. und 70. Lebensjahr beschrieben. Frauen sind doppelt so häufig wie Männer von der Erkrankung betroffen. Beim klassischen LPP kann jeder Bereich des Kapillitiums betroffen sein, am häufigsten ist jedoch der Scheitelbereich betroffen [7, 15, 16]. Die betroffenen Areale sind typischerweise diffus, feinfleckig und unregelmäßig verteilt („*patchy*“). Typisch sind perifollikuläre Hyperkeratosen und Erytheme in aktiv entzündlichen Arealen neben vernarbten Arealen (siehe Abbildung 1 bis 3). Ein kompletter Befall über das gesamte Kapillitium findet sich selten [10]. Die haarlosen vernarbten Areale am Kapillitium erinnern typischer Weise an „Fußstapfen im Schnee“ [4].

Beim langjährigen Verlauf konfluieren diese kleineren Areale häufig zu flächigen, unregelmäßigen vernarbten Arealen (Siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Übersicht LPP Befund hochoccipital

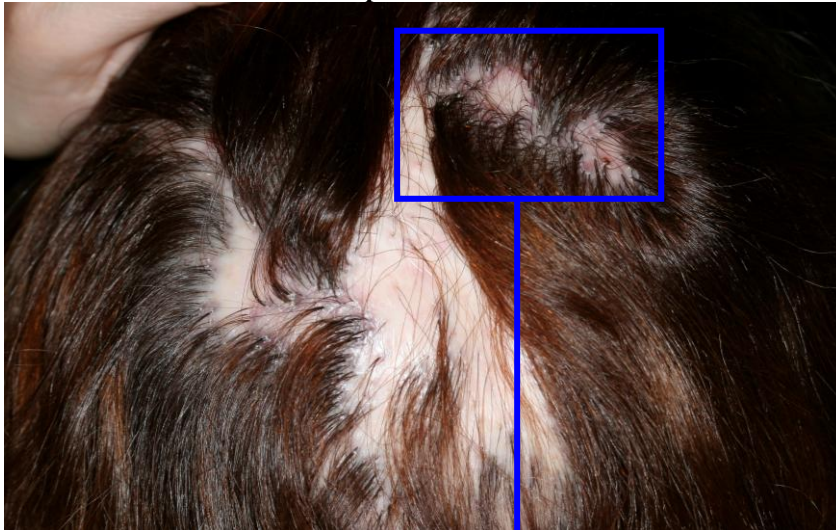


Abbildung 2: Vergrößerung aktiv entzündliche Areale



Abbildung 3: Vergrößerung aktiv entzündliche Haarfollikel



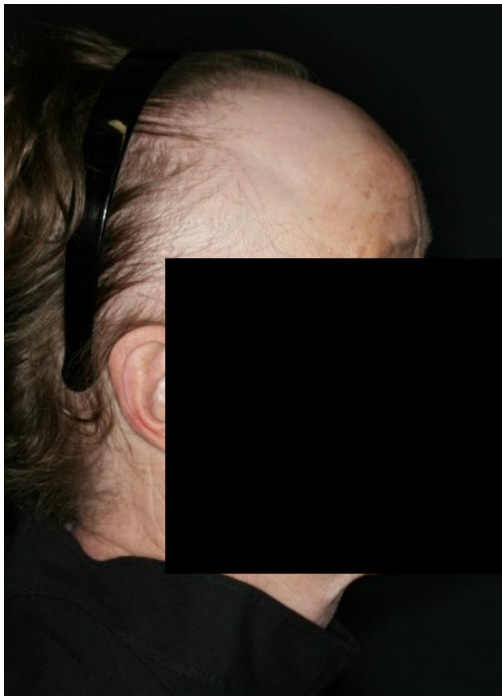
1.1.1.2 Frontal fibrosierende Alopezie

Das Krankheitsbild wurde erstmals von Kossard im Jahre 1994 beschrieben [17]. Die Frontal fibrosierende Alopezie (FFA) macht 7 % aller Fälle des LPP aus. Meist sind postmenopausale Frauen von der Erkrankung betroffen. Ihr Anteil an den Patienten mit FFA liegt bei 81 % [18]. Das Alter der meisten betroffenen Frauen liegt zwischen 40 und 80 Jahren [1]. Selten kommt es zu einem Auftreten bei Frauen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr.

Ebenso wie bei den anderen Formen des LPP ist die Pathogenese ungeklärt. Einige Autoren vermuten eine hormonelle Ursache für die Erkrankung, da FFA teilweise ein Ansprechen auf die Therapie mit Minoxidil oder Antiandrogenen zeigt [1], wie es auch bei der androgenetischen Alopezie zu beobachten ist. Eine Korrelation zur serologischen Höhe an Sexualhormonen konnte bisher jedoch nicht belegt werden.

Klinisch kommt es typischerweise zu einem bandförmigen, frontalen, vernarbenden Haarverlust von Ohr zu Ohr und damit zu einem Zurückweichen der Stirn-Haargrenze. Die betroffene Haut ist atroph (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4
Typischer klinischer Befund bei FFA mit zurückgewichener Stirnhaargrenze und Rarefizierung der Augenbrauen



In bis zu 75% der in der Literatur beschriebenen Fälle geht dem frontalen Haarverlust zusätzlich ein vernarbender Verlust der Augenbrauen voraus [19]. Weiterhin kommt es gelegentlich zu einer Rarefizierung der Axillar- und Schambehaarung.

Die Diagnosestellung sollte trotz der typischen Klinik nicht ausschließlich klinisch erfolgen, da die Abgrenzung zu anderen Alopezien (Traktionsalopezie, Alopecia areata) häufig nicht eindeutig zu ziehen ist. Vielmehr sollte immer eine klinisch-pathologische Korrelation durch eine Biopsieentnahme erfolgen. Histologisch ist eine lichenoiden Interface Dermatitis nachweisbar, die das follikuläre Epithel mit betrifft. Ebenso findet sich ein lymphozytäres Infiltrat, welches das Infundibulum und den Isthmus des Follikels umgibt [10]. Damit zeigt sich das gleiche histologische Bild wie beim klassischen LPP.

1.1.1.3 Graham-Little-Piccardi-Syndrom

Hierbei handelt es sich um eine sehr seltene Unterform des LPP, welche etwa 2 % der Gesamtsumme der Fälle von LPP ausmacht. Bei dieser Form kommt es zusätzlich zu dem vernarbenden Haarausfall der Kopfhaut zur Symptomtrias aus vernarbendem Verlust von Axillarbehaarung, Schambehaarung sowie dem Auftreten von gruppierten oder disseminierten follikulären Papeln an Stamm und Extremitäten. Gelegentlich können die Augenbrauen von Haarverlust betroffen sein. Die Diagnosestellung und Abgrenzung von den anderen Formen des LPPs erscheint schwierig, da die Kopfhautveränderungen den restlichen follikulären Veränderungen um Jahre vorausgehen [20], jedoch auch zeitgleich auftreten kann. Einige Autoren ordnen histologisch das Graham-Little-Piccardi-Syndrom der Keratosis pilaris atrophicans zu [1].

1.2 Lichen ruber

Der Lichen ruber ist eine relativ häufige (Inzidenz ca. 0,5 % der Bevölkerung) entzündliche Erkrankung, die Haut und Schleimhäute betreffen kann. Er kann in jedem Lebensalter auftreten, am häufigsten jedoch zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr.

Der Lichen ruber wird den Autoimmundermatosen zugeordnet, weil eine T-Zell-vermittelte Autoimmunpathogenese sehr wahrscheinlich ist. Es wird angenommen, dass es über ein Infiltrat von TH1-Zellen und zytotoxischen Zellen eine Ausschüttung von IFN- γ und TNF vermittelt wird, was zu einer Expression von HLA DR und Adhäsivmolekülen an Keratinozyten führt. Dies führt dann zu einer Basalzellerstörung und wiederum zu einer reaktiven Hyperkeratose.

Eine Korrelation scheint mit dem Auftreten viraler Infekte zu bestehen. Insbesondere die Assoziation zu viralen Hepatitiden wird diskutiert. Ebenso werden Medikamente sowie mechanische und chemische Triggerfaktoren, bisher ohne ausreichende Evidenz, als potenzielle Krankheitsauslöser angeschuldigt [21].

Klinisch finden sich an den Beugeseiten der Handgelenke und Unterarme, in der Lumbosacralregion sowie an den lateralen Unterschenkeln einzelne oder gruppierte, juckende polygonale, violett-rötliche Papeln mit einer feinen, weiß durchschimmernden Streifung an der Oberfläche (Wickham-Streifung). An den Schleimhäuten findet sich insbesondere buccal, an der Glans penis und am Introitus vaginae eine weißliche netzförmige Zeichnung.

Es werden folgende klinische Varianten unterschieden: Lichen ruber verrucosus, Lichen planopilaris, Lichen ruber planus linearis, Lichen ruber bullosus, Lichen ruber erosivus, Lichen ruber pemphigoides und Lichen ruber atrophicans [21].

Die nahezu pathognomonische Histologie zeigt eine Orthohyperkeratose, eine Hypergranulose sowie eine sägezahnartige Ausfransung der Epidermis und ein bandförmiges subepidermales lymphoidzelliges Infiltrat [22].

Die Therapie erfolgt immunsuppressiv und antiinflammatorisch mit der kurzfristigen lokalen Anwendung von Steroiden bei begrenztem Befall oder insbesondere bei exanthematischem Befall mit der kurzfristigen systemischen Therapie mit Retinoiden oder alternativ Hydroxychloroquin / Chloroquin. Weiterhin werden gute Erfolge mit einer PUVA Therapie erzielt. Therapieresistente Fälle können mit Ciclosporin A behandelt werden [21].

1.3 Haarsprechstunde Charité Dermatologie

Die Charité-Universitätsmedizin Berlin (CUB) hat vier Standorte. Campus Charité Mitte (CCM), Campus Virchow-Klinikum (CVK), Campus Benjamin Franklin (CBF) und Campus Berlin-Buch (CBB). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung hatte die Klinik für Dermatologie ihren Standort am CCM. Für alle Patienten mit Haarerkrankungen existierte hier eine Haarsprechstunde im Haarkompetenzzentrum des Clinical Research Center for Hair and Skin Science, welches in die Klinik für Dermatologie eingegliedert ist. Die Haarsprechstunde war je nach Art der Alopezie unterteilt und fand an verschiedenen Wochentagen statt. So gab es eine eigene Sprechstunde für vernarbende Alopezien. Fast alle hier ausgewerteten Patienten wurden in dieser Sprechstunde betreut. Weiterhin gab es eine eigene Sprechstunde für Alopecia areata, hormonell bedingten Haarausfall, Hirsutismus, androgenetische Alopezie und eine Sprechstunde für allgemeine Haarerkrankungen. Die Patienten, die sich in den einzelnen Sprechstunden vorstellten, mussten von einem niedergelassenen Facharzt für Dermatologie zugewiesen werden. Durch diese „Vorauswahl“ kommt es zu der hohen Dichte von sonst in der Bevölkerung seltenen Erkrankungen der Haarfollikel und Kopfhaut in den Haarsprechstunden.

Die Terminvergabe für die einzelnen Haarsprechstunden erfolgte montags und freitags telefonisch. Hierbei wurde versucht, je nach geschilderten Beschwerden und Diagnosetext auf den Überweisungsträgern der Patienten eine möglichst passende Zuordnung zu den

einzelnen Haarsprechstunden zu treffen. Wiedervorstellungstermine konnten nach der Patientenvorstellung auf Anordnung von jeweiligen behandelnden Arzt direkt bei der Sprechstundenassistentin vereinbart werden.

Seit April 2011 gibt es einen weiteren Standort der Dermatologie am CBF. Auch dort gibt es nun eine Hochschulambulanz für ambulante Patienten, hier können sich auch Patienten mit Haarerkrankungen in der allgemeinen dermatologischen Sprechstunde vorstellen.

Weiterhin erfolgen aufgrund einer Umstrukturierung die einzelnen Haarsprechstunden seit Oktober 2011 nicht mehr über das Haarkompetenzzentrum am CCM sondern auch direkt wie am Standort CBF über die dermatologische Hochschulambulanz. Bei komplexen Fällen erfolgt die Vorstellung der Patienten sowohl aus dem CCM als auch CBF bei einem Oberarzt des Haarkompetenzzentrums.

Die Patienten mit einer vernarbenden Alopezie, also auch die Patienten mit LPP werden aktuell aus den dermatologischen Hochschulambulanzen weitergeleitet und weiterhin in einer Spezialsprechstunde des Haarkompetenzzentrums am CCM betreut.

Weiterhin bietet das Haarkompetenzzentrum selber eine privatärztliche Sprechstunde für Patienten mit allgemeinen Haarerkrankungen an.

2 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Der LPP ist eine seltene vernarbende Alopezie aus der Gruppe des Lichen ruber. In der aktuellen Literatur existieren keine Berichte oder Studien zu möglichen auslösenden Faktoren, dieser mit irreversiblen Haarverlust verbundenen Erkrankung. Ebenso existiert keine einheitliche Leitlinie zu Diagnostik und Therapie.

In den letzten Jahren wurde in der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie eine steigende Inzidenz des LPP festgestellt. Aufgrund des chronisch progredienten Verlaufs, des noch sehr limitierten Verständnisses zur Ätiopathogenese und der therapeutischen Möglichkeiten sollte in dieser Arbeit erstmalig eine Charakterisierung von Patienten mit LPP erstellt werden, die sich von 01/2009 bis Ende 03/2011 in der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie am Campus Mitte vorgestellt haben. Dafür wurden epidemiologische, anamnestische und krankheitsbezogene Daten der Patienten erfasst.

In dieser Arbeit sollen folgende Fragestellungen anhand der Daten des erfassten Patientenkollektivs und in Bezug zu einer Kontrollgruppe aus Patienten mit androgenetischer Alopezie retrospektiv geprüft und folgende Ziele erarbeitet werden:

1. Welche klinischen Charakteristika kennzeichnen das Patientenkollektiv an LPP erkrankter Patienten und was unterscheidet es von einer Kontrollgruppe aus Patienten mit androgenetischer Alopezie?
2. Können Krankheits- auslösende oder begünstigende Faktoren identifiziert werden?
3. Welche Unterschiede oder Parallelen bestehen zwischen in der aktuellen Literatur beschriebenen, den klassischen Lichen ruber verursachenden und begünstigenden Faktoren zu denen beim LPP?
4. Welche Behandlungsansätze wurden im untersuchten Patientenkollektiv verfolgt?
5. Welche Datenmerkmale der LPP Patienten sollten in Zukunft erfasst werden, um langfristig ein besseres Verständnis dieser Erkrankung zu erwerben?

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv LPP

3.1.1 Suche der Patientenakten LPP

Die meisten Patienten die in dieser Arbeit erfasst wurden, stammen aus der unter 1.3 beschriebenen Sprechstunde für vernarbende Alopezien der Charité Dermatologie. Jedoch wurden auch Patienten erfasst, die sich wegen schlechter telefonischer Zuordenbarkeit bei der Terminvergabe in einer anderen Haarsprechstunde vorgestellt hatten und dann als LPP (ICD 10: L 66.1) im SAP System der Charité Dermatologie Campus Mitte verschlüsselt wurden. Weiterhin wurden auch die Patienten erfasst, die sich über die allgemeine dermatologische Sprechstunde der dermatologischen Hochschulambulanz Campus Mitte vorgestellt hatten und mit oben genannten ICD-10 Code im SAP System verschlüsselt wurden.

Die Suche der Patientenakten erfolgte folgendermaßen:

Im SAP System wurde unter MDE-AMB M-DERMA (Mobile Data Entry, Hochschulambulanz CCM Dermatologie) unter dem Menüpunkt Statistiken die Diagnose L 66.1 nach ICD 10 eingegeben. Weiterhin wurde der Suchzeitraum von 01.01.09 bis 31.03.11 eingegeben. Dies wurde jeweils für Intervalle von 4 Monaten gemacht, da ein größerer Zeitraum vom Datensatz zu groß war und es bei der Abfrage zur Zeitüberschreitung im SAP System kam. Die so erstellten Listen mit Patientendaten enthielten alle Vorstellungen in der Hochschulambulanz / Haarsprechstunde der Charité Dermatologie Campus Mitte der Patienten mit dem ICD 10 Code L66.1, das heißt viele Patienten erschienen mehrfach in der Liste. Da in der Charité Dermatologie die ambulanten Patientenakten nach Vorstellungsjahr sortiert archiviert werden, wurden zunächst die Patienten in der Liste von 2009 gestrichen, die sich auch in 2010 und 2011 in der Behandlung befanden, da Ihre Akten nicht im Archiv von 2009 sondern in dem von 2010 und 2011 zu finden sind. Dasselbe wurde mit der Patientenliste von 2010 gemacht. Es wurden alle Patienten gestrichen, die sich auch im Jahre 2011 vorgestellt hatten. Dann wurden alle Mehrfachnennungen von Patienten sowohl aus der Liste von 2009 und 2010 als auch aus der Liste von 2011 gestrichen. Es lagen nun Patientenlisten von 2009, 2010 und 2011 vor, auf denen jeder Patient nur einmal erschien. Die Akten wurden nun in den jeweiligen Archiven gesucht. Dabei wurden 103 von 121 Akten gefunden. Drei Akten wurden nicht ausgewertet, da sie falsch kodiert waren und es sich um Patienten mit Alopecia areata oder androgenetischer Alopezie handelte. Eine weitere Akte wurde nicht ausgewertet, da die Diagnose unklar war und nur ein Verdacht auf LPP bestand. Zusätzlich wurden von Januar 2011 bis Ende März 2011 Patienten der Privatsprechstunde direkt in der Sprechstunde mit erfasst. Hierbei handelt es sich um 5 zusätzliche Patienten.

Da die Patienten der Privatsprechstunde nicht im SAP System gespeichert sind, sind sie in den Jahren 2009 und 2010 nicht enthalten.

3.1.2 Zu erfassende Daten aus den Patientenakten LPP

Aus den Akten der LPP Gruppe wurde versucht, möglichst lückenlos folgende Daten zu erheben:

1. Geschlecht
2. Alter
3. Hauttyp 1-6 nach Fitzpatrick
4. Diagnose: LPP , FFA oder GLPS
5. Haarverlust Achselbehaarung
6. Haarverlust Schambehaarung
7. Haarverlust Augenbrauen
8. Zeitraum vom Auftreten erster Symptome bis Diagnosestellung
9. Alter bei Erkrankungsbeginn
10. Bisherige Krankheitsdauer
11. Assoziierte Erkrankungen
12. Medikamenteneinnahme
13. Bisherige Therapie des LPP
14. Ist die Bestimmung von serologischen Laborparametern erfolgt? Welche Pathologien zeigen sich?
15. Erfolgte die Vorstellung des Patienten erstmalig in 2009, 2010 oder 2011?
16. Erfolgte eine histologische Sicherung der Diagnose oder handelt es sich um eine klinische Diagnose?
17. Erhebung des gynäkologischen Status bei Frauen
18. Jahr der Erstdiagnose

Um diese Daten geordnet zu sammeln wurden sie verschlüsselt in einer Microsoft Office 2000 EXELL Tabelle (Microsoft Corporation, Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) eingepflegt.

3.1.2.1 Kodierung der Exelltabelle

Um die oben genannten Daten statistisch auszuwerten wurden sie wie im Folgenden genannt verschlüsselt:

1. Geschlecht: männlich: 2; weiblich: 1.
2. Alter aktuell: in Jahren (zum Zeitpunkt der Erhebung März 2011).

3. Hauttyp:

Nicht bekannt: 0

1-3 nach Fitzpatrick: 1

4-5 nach Fitzpatrick: 2

6 nach Fitzpatrick: 3

4. Diagnose: klassischer LPP 1, FFA 2, GLPS 3

5. Achselbehaarung: nicht bekannt / nicht beteiligt (aus Akte nicht zu differenzieren): 0;
verringert: 2.

6. Schambehaarung: nicht bekannt / nicht beteiligt (aus Akte nicht zu differenzieren): 0;
verringert: 2.

7. Augenbrauen: nicht bekannt / nicht beteiligt (aus Akte nicht zu differenzieren): 0;
verringert: 2.

8. Zeitraum vom Auftreten erster Symptome bis Diagnosestellung: in Monaten, NK: nicht
bekannt.

9. Alter bei Erkrankungsbeginn: In Jahren.

10. Krankheitsdauer: Zahl in Monaten wenn keine Krankheitsaktivität mehr im März 2011.
Sonst 100 für andauernd codiert. NK: nicht bekannt.

11.-31. Erkrankungen (einzeln aufgeführt ab 2 x Vorkommen außer Hepatitis, da schon bei
1 x Vorkommen, ansonsten sind einmalig im Kollektiv vorkommende Erkrankungen unter
andere Erkrankungen codiert und unter Kommentare aufgeführt):

1: ja

0: nein

32.-54. Medikamenten (einzeln aufgeführt ab 2 x Vorkommen nur einmalig im Kollektiv
vorkommende Medikamente sind unter andere Medikamente codiert und in den
Kommentaren aufgeführt):

1: ja

0: nein

55. Therapie:

Keine Therapie: 0

Topische Steroide: 1

Systemische Steroide + topische Steroide : 2

Methotrexat (MTX) + topische Steroide: 3

Retinoid + topische Steroide: 4

Hydroxychloroquin (Quensyl®) + topische Steroide: 5

Mycophenolsäure (Cell Cept®) + topische Steroide: 6

Cyclosporin A + topische Steroide: 7

Intracutane (i.c.) Steroide + topische Steroide: 8

Diverse Therapien: 9

56. Serologische Laborergebnisse:

Keine serologischen Laborergebnisse vorliegend: 0

Serologische Laborergebnisse vorliegend,

Resultate alle ohne pathologischen Befund: 1

Serologische Laborergebnisse vorliegend, bei den Resultaten Auffälligkeiten: 2 (im Freitext unter Kommentare aufgeführt, welche Auffälligkeiten)

57. Neuer Patient bei uns in 2009/2010/2011: ja: 1, nein: 2.

58. Histologie: Diagnose durch Histologie bestätigt: 1; klinisch gesichert: 0.

59. Gynäkologischer Status:

nicht bekannt: 0

Prämenopause: 1

Postmenopause: 2

Pathologien: 3, dann Freitext im Kommentar was pathologisch ist.

60. Jahr der Erstdiagnose: 2009, 2010 oder 2011.

61. Kommentare (einzelne Erkrankungen, einzelne Medikamente und auffällige serologische Laborparameter).

3.2 Kontrollgruppe

3.2.1 Auswahlkriterien der Kontrollgruppe

Zu der Auswahl einer geeigneten Kontrollgruppe haben wir uns im Vorfeld folgende Gedanken gemacht:

- Es sollte sich um möglichst gesunde Menschen handeln, das heißt es sollten keine Patienten sein, die aufgrund einer Grunderkrankung spezielle Häufungen von assoziierten Erkrankungen aufweisen.
- Das Alter der Kontrollgruppe sollte zur besseren Vergleichbarkeit eine ähnliche Altersstruktur wie unser Patientenkollektiv haben.

Deshalb haben wir uns für die Zusammensetzung der Kontrollgruppe aus Patienten mit androgenetischer Alopezie aus unserer Haarsprechstunde entschieden.

Daher setzt sich die Kontrollgruppe aus Patienten zusammen, die sich in 2010 mit der Diagnose androgenetische Alopezie [ICD 10: L 64.8 (sonstige) und L 64.9 (nicht näher bezeichnet)] entweder in der Haarsprechstunde oder in der allgemeinen Hochschulambulanz der Charité Dermatologie Campus Mitte vorgestellt hatten. Es wurde versucht, die Patienten möglichst altersgematcht den Patienten der LPP-Gruppe gegenüberzustellen. Die Patienten der Kontrollgruppe sollten somit zu ca. 25% unter 50 Jahre, 25 % 51-62 Jahre, 25 % 63 bis 70 Jahre und 25 % über 70 Jahre sein. Es zeigte sich, dass sich in der Kontrollgruppe

insgesamt mehr jüngere Patienten, und hier insbesondere mehr jüngere Männer mit der Diagnose „androgenetische Alopezie“ in der Sprechstunde vorstellten. Die gewünschte gematchte Altersverteilung in der Kontrollgruppe wurde nur für die Gruppe des klassischen LPP und nicht gematcht zu der Gruppe der Patienten mit FFA erreicht (siehe Ergebnissteil 4.2).

Ebenfalls wurde auf eine gleiche Geschlechterverteilung geachtet. Da in der Gruppe der LPP Patienten 91 Frauen und 13 Männer sind, sollte die Verteilung hier auch entsprechend sein.

3.2.2 Suche der Patientenakten Kontrollgruppe

Es wurden nach oben genannten ICD 10 Diagnosen im SAP System der Charité gesucht.

Die Suche der Patientenakten erfolgte folgendermaßen:

Im SAP System wurde unter MDE-AMB M-DERMA (Mobile Data Entry, Hochschulambulanz CCM Dermatologie) unter dem Menüpunkt Statistiken die Diagnosen L 64.8 – L64.9 nach ICD 10 eingegeben. Weiterhin wurde der Suchzeitraum von 1.1.10 bis 31.12.10 eingegeben. Dies wurde jeweils im Intervall von 4 Monaten durchgeführt, da ein größerer Zeitraum vom Datensatz zu groß war und es bei der Abfrage zur Zeitüberschreitung im SAP System kam. Die so erstellten Listen mit Patientendaten enthielten alle Vorstellungen in der Hochschulambulanz / Haarsprechstunde der Charité Dermatologie Campus Mitte der Patienten mit dem ICD 10 Code L 64.8 oder L 64.9. Einige Patienten erschienen mehrfach in der Liste. Diese Mehrfachnennungen wurden gestrichen. Dann wurden Patientenakten nach den oben genannten, benötigten Geburtsjahren ausgewählt.

3.2.3 Zu erfassende Daten der Kontrollgruppe

Aus den Akten der Kontrollgruppe wurde versucht möglichst lückenlos folgende Daten zu erheben:

1. Geschlecht
2. Alter
3. Hauttyp1-6 nach Fitzpatrick
4. Diagnose
5. Haarverlust Achselbehaarung
6. Haarverlust Schambehaarung
7. Haarverlust Augenbrauen
8. Alter bei Erkrankungsbeginn
9. Assoziierte Erkrankungen
10. Medikamenteneinnahme
11. Pathologien Labordiagnostik
12. Gynäkologischer Status bei Frauen

Um diese Daten geordnet zu sammeln wurden sie verschlüsselt in einer Microsoft Office 2000 EXELL Tabelle (Microsoft Corporation, Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) eingepflegt.

3.2.3.1 Kodierung der Exelltabelle

Um die erfassten Daten statistisch auszuwerten, wurden sie wie im Folgenden genannt verschlüsselt:

1. Geschlecht: weiblich: 1; männlich: 2.
2. Alter: in Jahren (zum Zeitpunkt der Erhebung September 2011)
3. Hauttyp:
 - nicht bekannt: 0
 - 1-3 nach Fitzpatrick: 1
 - 4-5 nach Fitzpatrick: 2
 - 6 nach Fitzpatrick: 3
4. Diagnose: androgenetische Alopezie (AGA): 1
5. Achselbehaarung: nicht bekannt: 0; nicht beteiligt: 1; verringert: 2; vermehrt: 3.
6. Schambehaarung: nicht bekannt: 0; nicht beteiligt: 1; verringert: 2; vermehrt: 3.
7. Augenbrauen: nicht bekannt: 0; nicht beteiligt: 1; verringert: 2.
8. Alter bei Erkrankungsbeginn ad 4: In Jahren.
- 09.-29. Erkrankungen (einzeln aufgeführt ab 2 x Vorkommen außer Hepatitis B, da schon bei 1 x Vorkommen, ansonsten wurden nur einmalig in der Kontrollgruppe vorkommende Erkrankungen unter andere Erkrankungen kodiert und unter Kommentare aufgeführt):
 - 1: ja
 - 0: nein
- 30.-51. Medikamente (einzeln aufgeführt ab 2 x Vorkommen, ansonsten wurden nur einmalig in der Kontrollgruppe vorkommende Medikamente unter andere Medikamente kodiert und unter Kommentare aufgeführt):
 - 1: ja
 - 0: nein
52. Serologische Laborergebnisse:
 - Keine serologischen Laborergebnisse vorliegend: 0
 - Serologische Laborergebnisse vorliegend, Resultate alle ohne pathologischen Befund: 1
 - Serologische Laborergebnisse vorliegend, bei den Resultaten Auffälligkeiten: 2 (im Freitext unter Kommentare aufgeführt, welche Auffälligkeiten)

53. Gynäkologischer Status nur bei Frauen:

nicht bekannt: 0

Prämenopause: 1

Postmenopause: 2

Pathologien: 3, dann Freitext im Kommentar was pathologisch ist.

54. Kommentare (einzelne Erkrankungen, einzelne Medikamente und Laborabweichungen).

3.3 Statistische Methoden

Die aus den Patientenakten erfassenden Daten (siehe Abschnitt 3.1.2. und 3.2.3) wurden nach der in Abschnitt 3.1.2.1 und 3.2.3.1 genannten Kodierung in Microsoft Office 2000 EXCELL Tabellen (Microsoft Corporation, Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) eingepflegt. Es wurde eine Tabelle für die Patienten mit LPP und eine weitere Tabelle für die Kontrollgruppe erstellt. Für die statistische Auswertung wurden diese EXCELL Tabellen nach Abschluss der Datenerhebung zusammengefügt und in SPSS-Statistics Version 19 (SPSS Incorporation, IBM, Chicago, Illinois) transformiert.

Die Daten wurden zunächst mittels deskriptiver Statistiken analysiert und ausgewertet. Hierfür wurden absolute und relative Häufigkeiten für kategorielle Merkmale sowie Median und Range für quantitative Variablen angegeben.

Für die Vergleiche zwischen der klass. LPP-, der FFA- und der Kontrollgruppe wurden verschiedene statistische Testmethoden verwendet. Diese richteten sich nach dem Verteilungstyp der erhaltenen Werte: der Mann-Whitney-Test wurde zur Überprüfung der Signifikanz in Gruppenvergleichen zweier Verteilungen (z.B. FFA versus Kontrollgruppe) verwendet. Für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen (klass. LPP, FFA und Kontrollgruppe) wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet.

Der exakte Test nach Fischer wurde zur Analyse von Häufigkeitsunterschieden bezüglich der Ausprägung eines oder mehrerer Merkmale gebraucht.

Ein Testergebnis wurde bei einem p-Wert kleiner 0,05 als signifikant angesehen. Es wurde keine Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS-Statistics Version 19 (SPSS Incorporation, IBM, Chicago, Illinois) durchgeführt.

3.4 Literaturrecherche zum Lichen ruber und assoziierte Erkrankungen sowie induzierende Medikamente

In der Zeit vom 1.10.11 bis 20.10.11 wurden zu dem Thema Lichen ruber und assoziierte Erkrankungen sowie assoziierte Medikamenteneinnahmen passende Publikationen über Datenbanken des Intranets der Charité gesucht. Bei der Datenbank MEDLINE (Pubmed)

wurden hierzu folgende Suchbegriffe eingegeben: „Lichen associated diseases, Lichen concomitant medication, Lichen medication, Lichen diseases“.

Die weiterführenden Links, die als „related citations“ erschienen, wurden auch berücksichtigt.

Um möglichst viele Artikel zu finden ist zusätzlich die Schlagwortsuche verwendet worden (MeSH). Ebenso erfolgte eine Prüfung der in den gefundenen Artikeln angegebenen Literaturverweise auf weitere bisher nicht gefundene Publikationen. Die gefundenen Artikel wurden gezielt nach Begleiterkrankungen, Medikamenteninduktion und Umweltfaktoren analysiert.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Charakteristika LPP Kollektiv

4.1.1 Diagnose

Tabelle 1: Diagnose

		Anzahl	Prozent	gültige Prozent	kumulative Prozent
Diagnose	klass. LPP	71	68,3	68,9	68,9
	FFA	32	30,8	31,1	100,0
	Total	103	99,0	100,0	
Fehlend	GLPS	1	1,0		
Total		104	100,0		

Von Januar 2009 bis März 2011 stellten sich ca. 2000 Patienten in unserer Haarsprechstunde vor. 104 davon mit der Diagnose LPP. 71 dieser Patienten mit LPP zeigten die klassische LPP Form und 32 die FFA Form (Ratio klassischer LPP/FFA: 2.2). Es gab einen dokumentierten Fall mit Graham-Little-Picardi Syndrom.

4.1.2 Geschlechterverteilung

Tabelle 2: Geschlechterverteilung LPP gesamt

		Anzahl	Prozent	gültige Prozent	kumulative Prozent
Geschlecht	weiblich	91	87,5	87,5	87,5
	männlich	13	12,5	12,5	100,0
	Total	104	100,0	100,0	

Insgesamt waren von den 104 Patienten 91 Frauen und 13 Männer.

Von den 71 Patienten mit klassischem LPP waren 59 Frauen und 12 Männer. Unter den 32 Patienten mit FFA war nur ein Mann.

4.1.3 Alter

Tabelle 3: Altersverteilung klassischer LPP vs. FFA

Diagnose			Alter bei Krankheitsbeginn
klass. LPP	N	Gültig	69
		Fehlend	2
	Mittelwert		50,99
	Median		52,00
	Standardabweichung		14,408
	Minimum		15
	Maximum		76
	FFA	N	Gültig
Fehlend			0
Mittelwert		63,25	
Median		64,00	
Standardabweichung		7,220	
Minimum		47	
Maximum		78	

Das mediane Alter bei Krankheitsbeginn betrug 52.0 Jahre in der Gruppe der Patienten mit klassischer Form des LPPs. Bei den Patienten in der Gruppe der FFA Form lag das mediane Alter bei Krankheitsbeginn bei 64.0 Jahren. Die Patienten mit FFA waren also im Durchschnitt 12 Jahre älter als die Patienten mit klassischem LPP.

Das mediane Alter bei Krankheitsbeginn war bei allen Patienten mit LPP 57.5 Jahre. Frauen waren im Median 58.0 Jahre, Männer waren im Median 52.0 Jahre bei Krankheitsbeginn. Frauen waren im Durchschnitt bei Krankheitsbeginn 6 Jahre älter als Männer.

4.1.4 Hauttyp

Tabelle 4: Hauttyp der Patienten mit LPP

	Frequency	Percent	gültige Prozent	kumulative Prozent
Nicht bekannt	4	3,8	3,8	3,8
Hauttyp 1-3	98	94,2	94,2	98,1
Hauttyp 4-5	2	1,9	1,9	100,0
Total	104	100,0	100,0	

94.2 % der Patienten mit LPP haben einen Hauttyp 1-3. 1.9 % einen Hauttyp 4-5. In der LPP Kohorte befand sich kein Patient mit Hauttyp 6.

4.1.5 Labor

Ein Routinelabor (BB, BSG, Hepatitis A, B, C Serologie, ANA, Kreatinin und Leberwerte sowie teilweise Ferritin) wurde in 69.2 % der 104 Patienten mit LPP bestimmt. Es zeigten sich pathologische Befunde bei 3.8 % der Patienten. Alle Auffälligkeiten zeigten sich bei Frauen mit der klassischen Form des LPPs. Zwei zeigten einen ANA Titer von 1:320, eine hatte eine positive Hepatitis C Serologie und zwei zeigten einen erniedrigten Ferritin-Spiegel.

4.1.6 Gynäkologischer Status

Bei 53,3 % der Patientinnen mit klassischem LPP und bei 29,0 % der Patientinnen mit FFA war der gynäkologische Status aus den Akten nicht ersichtlich. Deshalb ergeben sich hier geringere gesamte Patientenzahlen (28 Frauen in der Gruppe des klassischen LPP und 22 in der FFA Gruppe).

Tabelle 5: Gynäkologischer Status LPP

			Gynäkologischer Status		Gesamt
			Prämenopause	Postmenopause	
Diagnose	klass. LPP	Anzahl	13	15	28
		%	46,4%	53,6%	100,0%
	FFA	Anzahl	1	21	22
		%	4,5%	95,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	14	36	50
		%	28,0%	72,0%	100,0%

95,5 % der Patientinnen mit FFA und 53,6 % der Patientinnen mit klassischem LPP waren postmenopausal. 46,4 % der Patientinnen mit klassischem LPP und 4,5 % der Patientinnen mit FFA waren prämenopausal.

Tabelle 6: Chi-Quadrat-Tests gynäkologischer Status LPP

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	10,720 ^a	1	,001	,001	,001	
Kontinuitätskorrektur ^b	8,743	1	,003			
Likelihood-Quotient	12,486	1	,000	,001	,001	
Exakter Test nach Fisher				,001	,001	
Zusammenhang linear-mit-linear	10,506 ^c	1	,001	,001	,001	,001
Anzahl der gültigen Fälle	50					

a. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,16.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

c. Die standardisierte Statistik ist 3,241.

Im Exakten Fisher-Test (siehe Tabelle 6) zeigt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des gynäkologischen Status bei den Patientinnen mit klassischem LPP und FFA (Exakter Fisher-Test = 0,001). Die Patientinnen mit FFA sind signifikant häufiger postmenopausal als die Patientinnen mit Klass. LPP.

4.1.7 Augenbrauen, Achsel- und Schambehaarung

Tabelle 7: Augenbrauen LPP

			Augenbrauen		Gesamt
			nicht bekannt / nicht verringert	verringert	
Diagnose	klass. LPP	Anzahl	66	5	71
		%	93,0%	7,0%	100,0%
	FFA	Anzahl	13	19	32
		%	40,6%	59,4%	100,0%
	GLPS	Anzahl	0	1	1
		%	,0%	100,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	79	25	104
		%	82,2%	17,8%	100,0%

Bei den Patienten mit klassischem LPP zeigten 7% eine Verringerung der Augenbrauen, bei den Patienten mit FFA fand sich in 59,4% der Fälle eine Verringerung der Augenbrauen.

Tabelle 8: Achsel- und Schambehaarung LPP

			Achsel- und / oder Schambehaarung		Gesamt
			nicht bekannt / nicht verringert	verringert	
Diagnose	klass. LPP	Anzahl	65	6	71
		%	91,5%	8,5%	100,0%
	FFA	Anzahl	27	5	32
		%	84,4%	15,6%	100,0%
	GPLS	Anzahl	0	1	1
		%	,0%	100,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	82	12	104
		%	85,3%	14,7%	100,0%

8,5 % der Patienten mit klassischem LPP und 15,6 % der Patienten mit FFA zeigten eine Reduktion der Achsel- und / oder Schambehaarung.

4.1.8 Diagnosesicherung

Tabelle 9: Diagnosesicherung LPP

			Diagnosesicherung		Gesamt
			klinisch	Histologie	
Diagnose	klass. LPP	Anzahl	14	57	71
		%	19,7%	80,3%	100,0%
	FFA	Anzahl	11	21	32
		%	34,4%	65,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	25	78	103
		%	24,3%	75,7%	100,0%

Zur Sicherung der klinisch gestellten Diagnose ist bei 80,3 % der Patienten mit klassischem LPP und 65,5 % der Patienten mit FFA eine Stanzbiopsie zur histologischen Begutachtung erfolgt. Bei 19,7 % der Patienten mit LPP und 34,4 % der Patienten mit FFA wurde die Diagnose rein klinisch gestellt.

4.1.9 Neuvorstellungen

Tabelle 10: Neuvorstellungen in der Haarsprechstunde der Charité

			Neuer Patient in 2009 / 2010 / 2011		Gesamt
			nein	ja	
Diagnose	klass.	Anzahl	24	47	71
		%	33,8%	66,2%	100,0%
	FFA	Anzahl	9	23	32
		%	28,1%	71,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	33	70	103
		%	32,0%	68,0%	100,0%

Von den in der Tabelle 10 genannten Neuvorstellungen waren 22 (14 klassischer LPP / 6 FFA) neu in 2009, 29 (18 klassischer LPP / 12 FFA) neu in 2010 und 20 (15 klassischer LPP / 5 FFA) neu in 2011 (Jan.-März). Das die Zahlen der Patienten von Januar bis Ende März 2011 sehr hoch sind, liegt daran, dass die Patienten der Privatsprechstunde direkt in der Sprechstunde mit erfasst wurden. Da diese Patienten nicht im SAP System gespeichert sind, sind sie in den Jahren 2009 und 2010 nicht enthalten.

Es handelt sich um 3 (1 klassischer LPP / 2 FFA) Neuvorstellungen aus der Privatsprechstunde in Januar bis Ende März 2011.

4.1.10 Begleitende Erkrankungen

Tabelle 11: Begleitende Erkrankungen (klassischer LPP und FFA)

Erkrankungs- gruppe	Erkrankungen	klass. LPP		FFA	
		(n = 71)		(n = 32)	
		n	%	n	%
Herz- und Kreislauf Erkrankungen	KHK	2	2,8	3	9,4
	arterielle Hypertension	25	35,2	12	37,5
Metabolische Störungen	Dyslipidämie	9	12,7	3	9,4
	Diabetes mellitus	3	4,2	1	3,1
Autoimmun Erkrankungen	Lichen ruber planus	4	5,6	0	0
	Alopecia areata	1	1,4	1	3,1
	Vitiligo	0	0	2	6,3
Andere Erkrankungen	Schilddrüsen- funktionsstörung	7	9,9	10	31,3
	Depression	5	7,0	0	0
	Eisenmangel	3	4,2	1	3,1
	Virus Hepatitis (B und C)	1	1,4	0	0
	Seborrhoische Dermatitis	3	4,2	0	0
	COPD	2	2,8	0	0
	Mamma Karzinom	2	3,4	0	0

In Tabelle 11 sind alle Erkrankungen aufgeführt, die zweimal oder häufiger in der klassischen LPP oder FFA Gruppe vorkamen. Außer der aufgeführten Erkrankungen gab es eine Vielzahl von Erkrankungen, die jeweils nur bei einem Patienten einer oder beider Gruppen (klassischer LPP und FFA) vorkamen. Diese werden hier vernachlässigt.

4.1.11 Begleitende Medikamenteneinnahmen

Tabelle 12: Begleitende Medikamenteneinnahmen (klassischer LPP und FFA)

Medikamentengruppe	Medikamente	klass. LPP (n = 71)		FFA (n = 32)	
		n	%	n	%
Anti-hypertensiva	ACE-Hemmer	9	12,5	3	9,4
	AT 1-Antagonisten	8	11,3	5	15,6
	Betablocker	9	12,7	3	9,4
	Calcium-Antagonisten	5	7,0	2	6,3
	nicht näher bezeichnet	4	5,6	3	9,4
	Hydrochlorothiazid	3	4,2	1	3,1
Lipidsenker	Statine	5	7,0	1	3,1
	nicht näher bezeichnet	2	2,8	2	6,3
Hormone	L- Thyroxin	7	9,9	9	28,1
	Hormonersatz-Therapie (Menopause)	7	11,9	10	32,3
	Kontrazeptiva	2	3,4	1	3,2
Andere Medikamente	Metformin	2	2,8	0	0
	Interferon	3	4,2	0	0
	ASS	6	8,5	3	9,4
	Protone-pumpen-Inhibitoren	2	2,8	3	9,4

In Tabelle 12 sind alle Medikamente aufgeführt, die zweimal oder häufiger in der klassischen LPP oder FFA Gruppe vorkamen. Außer der aufgeführten Medikamente gab es eine Vielzahl von Medikamenten, die jeweils nur von einem Patienten einer oder beider Gruppen (klassischer LPP und FFA) eingenommen wurden. Diese werden hier vernachlässigt.

4.2 Klinische Charakteristika Kontrollkollektiv

4.2.1 Diagnose

Das Kontrollkollektiv besteht aus 107 Patienten mit androgenetischer Alopezie.

4.2.2 Geschlechterverteilung

Tabelle 13: Geschlechterverteilung Kontrollgruppe

			Geschlecht		Gesamt
			Frauen	Männer	
Diagnose	Kontrollen AGA	Anzahl	96	11	107
		%	89,7%	10,3%	100,0%

Von den Patienten mit androgenetischer Alopezie waren 89,7 % Frauen und 10,3 % Männer.

4.2.3 Alter

Tabelle 14: Alter Kontrollgruppe

Diagnose			Alter
Kontrollen AGA	N	Gültig	107
		Fehlend	0
	Mittelwert		55,36
	Median		56,00
	Standardabweichung		15,153
	Minimum		18
	Maximum		84

Die Patienten mit androgenetischer Alopezie waren im Median 56 Jahre alt. Frauen: Median 51 Jahre. Männer: Median 35 Jahre.

4.2.4 Hauttyp

Tabelle 15: Hauttyp Kontrollgruppe

			Hauttyp			Gesamt
			Nicht bekannt	1-3	4-5	
Diagnose	Kontrollen AGA	Anzahl	14	87	6	107
		%	13,1%	81,3%	5,6%	100,0%

81,3 % der Patienten mit androgenetischer Alopezie hatten einen Hauttyp 1-3 und 5,6 % Hauttyp 4-5.

4.2.5 Labor

Bei Patienten mit androgenetischer Alopezie wird kein dem bei LPP vergleichbares Routinelabor (BB, BSG, Hepatitis A, B, C Serologie, ANA, Kreatinin, Leberwerte und teilweise Ferritin) erstellt.

In den individuell bestimmten serologischen Laborparametern zeigten sich jedoch folgende Auffälligkeiten: Eine Frau mit bekannter positiver Hepatitis B Serologie, bei zwei Frauen ein erniedrigter Ferritin-Spiegel und bei zwei Frauen ein erniedrigter TSH Spiegel.

4.2.6 Gynäkologischer Status

Tabelle 16: Gynäkologischer Status Kontrollgruppe

			Gynäkologischer Status			Gesamt
			Prämenopause	Postmenopause	Hormonelle Pathologie	
Diagnose	Kontrollen	Anzahl	30	53	3	86
	AGA	%	34,9%	61,6%	3,5%	100,0%

61,6% der Patientinnen der Kontrollgruppe waren postmenopausal. 3,5 % zeigten hormonelle Pathologien im Sinne von serologischen Hormonwerten außerhalb des Normbereiches. Insgesamt war bei 10,4 % der Patientinnen der gynäkologische Status aus den Akten nicht ersichtlich.

4.2.7 Augenbrauen, Achsel- und Schambehaarung

Tabelle 17: Augenbrauen Kontrollgruppe

			Augenbrauen		Gesamt
			nicht bekannt / nicht verringert	verringert	
Diagnose	Kontrollen	Anzahl	106	1	107
	AGA	%	99,1%	,9%	100,0%

0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe zeigten verringerte Augenbrauen.

Tabelle 18: Achsel- und Schambehaarung Kontrollgruppe

			Achsel- und / oder Schambehaarung		Gesamt
			nicht bekannt / nicht verringert	verringert	
Diagnose	Kontrollen	Anzahl	105	2	107
	AGA	%	98,1%	1,9%	100,0%

1,9 % der Patienten der Kontrollgruppe zeigten eine verringerte Achsel- und / oder Schambehaarung.

4.2.8 Begleitende Erkrankungen

Tabelle 19: Begleitende Erkrankungen (Kontrollgruppe)

Erkrankungs- gruppe	Erkrankungen	Kontrollen AGA (n = 107)	
		n	%
Herz- und Kreislauf Erkrankungen	KHK	3	2,8
	arterielle Hypertension	31	29,0
Metabolische Störungen	Dyslipidämie	12	11,2
	Diabetes mellitus	2	1,9
Autoimmun Erkrankungen	Lichen ruber planus	0	0
	Alopecia areata	0	0
	Vitiligo	1	0,9
Andere Erkrankungen	Schilddrüsen- funktionsstörung	32	29,9
	Depression	9	8,4
	Eisenmangel	4	3,7
	Virus Hepatitis (B und C)	1	0,9
	Seborrhoische Dermatitis	10	9,3
	COPD	0	0
	Mamma Karzinom	4	4,2

In Tabelle 19 sind alle Erkrankungen aufgeführt, die zweimal oder häufiger in der klassischen LPP oder FFA Gruppe vorkamen. Außer der aufgeführten Erkrankungen gab es eine Vielzahl von Erkrankungen, die jeweils nur bei einem Patienten einer oder beider Gruppen (klassischer LPP und FFA) vorkamen. Diese werden hier vernachlässigt.

4.2.9 Begleitende Medikamenteneinnahmen Kontrollgruppe

Tabelle 20: Begleitende Medikamenteneinnahmen (Kontrollgruppe)

Medikamentengruppe	Medikamente	Kontrollen AGA (n = 107)	
		n	%
Anti-hypertensiva	ACE-Hemmer	8	7,5
	AT 1-Antagonisten	9	8,4
	Betablocker	18	16,8
	Calcium-Antagonisten	2	1,9
	nicht näher bezeichnet	4	3,7
	Hydrochlorothiazid	7	6,5
Lipidsenker	Statine	5	4,7
	nicht näher bezeichnet	4	3,7
Hormone	L- Thyroxin	28	26,2
	Hormonersatz-Therapie (Menopause)	5	5,2
	Kontrazeptiva	15	15,6
Andere Medikamente	Metformin	1	0,9
	Interferon	0	0
	ASS	10	9,3
	Protonenpumpen-Inhibitoren	5	4,7

In Tabelle 20 sind alle Medikamente aufgeführt, die zweimal oder häufiger in der klassischen LPP oder FFA Gruppe vorkamen. Außer der aufgeführten Medikamente gab es eine Vielzahl von Medikamenten, die jeweils nur von einem Patienten einer oder beider Gruppen (klassischer LPP und FFA) eingenommen wurden. Diese werden hier vernachlässigt.

4.3 Vergleichende Betrachtung zwischen LPP Kollektiv und Kontrollkollektiv

4.3.1 Alter

Es wurde versucht, die Kontrollgruppe nach der Geschlechterverteilung gematcht zu der Gruppe der Patienten mit LPP zu erstellen.

Das mediane Alter bei Krankheitsbeginn lag bei 52.0 Jahren in der Gruppe der Patienten mit klassischer Form des LPP. Bei den Patienten in der Gruppe der FFA Form war das mediane Alter bei Krankheitsbeginn 64.0 Jahre. Das mediane Alter bei Krankheitsbeginn war bei allen Patienten mit LPP 57.5 Jahre.

Die Patienten mit androgenetischer Alopezie waren im Median 56 Jahre alt.

**Tabelle 21: Kruskal-Wallis Test zur Altersverteilung
(klassischer LPP, FFA und Kontrollgruppe)**

	Alter	Alter bei Kraheitsbeginn
Chi-Quadrat	18,673	18,352
df	2	1
Asymptotische Signifikanz	,000	,000

Gruppenvariable: Diagnose

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Altersstruktur der 3 Gruppen (Tabelle 21, asymptotische Signifikanz: 0,000).

Im direkten Vergleich der Altersstruktur der klassischen LPP Gruppe mit dem der Kontrollgruppe zeigt sich kein signifikanter Altersunterschied ($p = 0,986$).

Jedoch zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Altersstruktur der FFA Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,000$), sowie bei dem Vergleich der FFA Gruppe mit der klassischen LPP Gruppe ($p = 0,000$).

Damit sind die Patienten mit FFA signifikant älter als die Patienten mit klassischem LPP und als die Kontrollgruppe.

Es ist somit nicht gelungen, eine altersgematchte Kontrollgruppe zur FFA Gruppe zu erstellen.

4.3.2 Geschlechterverteilung

Es wurde versucht, die Kontrollgruppe nach der Geschlechterverteilung gematcht zu der Gruppe der Patienten mit LPP zu erstellen.

Tabelle 22: Chi-Quadrat-Tests zur Geschlechterverteilung

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	4,420 ^a	2	,110	,106		
Likelihood-Quotient	4,971	2	,083	,084		
Exakter Test nach Fisher	4,183			,111		
Zusammenhang linear-linear	,179 ^b	1	,672	,769	,399	,110
Anzahl der gültigen Fälle	210					

a. 1 Zellen (16,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,66.

b. Die standardisierte Statistik ist -,423.

Die Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe und den Patientengruppen zeigt keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 22, Exakter Test nach Fisher: 0.111).

4.3.3 Hauttyp

Tabelle 23: Chi-Quadrat-Tests Hauttyp

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	9,482 ^a	4	,050	,047		
Likelihood-Quotient	13,074	4	,011	,015		
Exakter Test nach Fisher	8,515			,053		
Zusammenhang linear-linear	1,431 ^b	1	,232	,280	,144	,054
Anzahl der gültigen Fälle	210					

a. 4 Zellen (44,4%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,22.

b. Die standardisierte Statistik ist 1,196.

Das Vorkommen der verschiedenen Hauttypen in den Patientengruppen LPP und der Kontrollgruppe zeigt keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 23, Exakter Test nach Fisher: 0.053). Lediglich eine Tendenz zu häufigerem Auftreten von Hauttyp 4-5 in der Kontrollgruppe ist zu erkennen.

Der Hauttyp 6 kam in keiner der drei Gruppen im untersuchten Zeitraum vor.

4.3.4 Labor

Es zeigen sich keine signifikanten oder tendenziellen Häufungen von Pathologien in den serologischen Befunden bei Patienten mit LPP im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe mit androgenetischer Alopezie.

4.3.5 Gynäkologischer Status

61,6 % der Frauen in der Kontrollgruppe waren postmenopausal. 53,6 % der Frauen mit klassischem LPP waren postmenopausal sowie 95,5 % der Patientinnen mit FFA.

Tabelle 24: Chi-Quadrat-Tests gynäkologischer Status LPP Gruppen und Kontrollgruppe

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	12,709 ^a	4	,013	,015		
Likelihood-Quotient	16,222	4	,003	,002		
Exakter Test nach Fisher	12,983			,005		
Zusammenhang linear-mit-linear	2,250 ^b	1	,134	,147	,082	,029
Anzahl der gültigen Fälle	136					

a. 3 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,49.

b. Die standardisierte Statistik ist 1,500.

Es zeigen sich signifikante Unterschiede bezüglich des gynäkologischen Status in den 3 Gruppen (klassischer LPP, FFA und Kontrollgruppe) (Tabelle 24, Exakter Test nach Fischer: 0,005).

Wie bereits in Abschnitt 4.1.6 aufgeführt, zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied bezüglich des gynäkologischen Status bei den Patientinnen mit klassischem LPP und FFA (Exakter Test nach Fischer = 0,001). Die Patientinnen mit FFA sind signifikant häufiger postmenopausal als die Patientinnen mit klassischem LPP.

Ebenfalls sind die Patientinnen mit FFA signifikant häufiger postmenopausal im Vergleich zu den Patientinnen der Kontrollgruppe (Exakter Test nach Fischer 0,006).

Zwischen den Patientinnen mit klassischem LPP und den Patientinnen der Kontrollgruppe zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des gynäkologischen Status (Exakter Test nach Fischer = 0,463).

4.3.6 Augenbrauen, Achsel- und Schambehaarung

Bei den Patienten mit klassischem LPP zeigten 7 % eine Verringerung der Dichte, der Augenbrauen, bei den Patienten mit FFA fand sich in 59,4 % der Fälle eine Verringerung der Augenbrauen.

0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe zeigten eine Verminderung / Rarefizierung der Augenbrauen.

Tabelle 25: Chi-Quadrat-Tests Augenbrauen

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	87,366 ^a	3	,000	,000		
Likelihood-Quotient	66,794	3	,000	,000		
Exakter Test nach Fisher	65,232			,000		
Zusammenhang linear-mit-linear	65,777 ^b	1	,000	,000	,000	,000
Anzahl der gültigen Fälle	211					

a. 3 Zellen (37,5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,12.

b. Die standardisierte Statistik ist 8,110.

Es zeigen sich signifikante Unterschiede bezüglich der Verringerung der Augenbrauendichte zwischen den 3 Gruppen (Tabelle 25, Exakter Test nach Fischer: 0,000).

Bei den Patienten mit FFA lag also signifikant häufiger eine Reduktion der Augenbrauen vor als in der klassischen LPP-Gruppe und in der Kontrollgruppe.

Tabelle 26: Chi-Quadrat-Tests Achsel- und Schambehaarung

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	22,547 ^a	3	,000	,001		
Likelihood-Quotient	14,261	3	,003	,002		
Exakter Test nach Fisher	15,097			,001		
Zusammenhang linear-mit-linear	13,221 ^b	1	,000	,001	,001	,000
Anzahl der gültigen Fälle	211					

a. 4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,07.

b. Die standardisierte Statistik ist 3,636.

Es zeigen sich signifikante Unterschiede bezüglich der Verringerung der Achsel- und / oder Schambehaarung zwischen den 3 Gruppen (Tabelle 26, Exakter Test nach Fischer: 0,001). Die häufigste Reduktion der Achsel- und / oder Schambehaarung zeigte sich bei den Patienten mit FFA mit einer Reduktion bei 15,6 % der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei der sich bei 1,8 % der Patienten eine Reduktion zeigte. Die Patienten mit klassischem LPP zeigten in 8,5 % eine Reduktion der Achsel- und / oder Schambehaarung.

4.3.7 Begleitende Erkrankungen

Tabelle 27: Begleitende Erkrankungen

Erkrankungsgruppe	Erkrankungen	Erkrankte gesamt		Kontrollen AGA (n = 107)		klass. LPP (n = 71)		FFA (n = 32)		Exakter Test nach Fischer
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Herz- und Kreislauf Erkrankungen	KHK	8	3,8	3	2,8	2	2,8	3	9,4	0,209
	arterielle Hypertension	68	32,4	31	29,0	25	35,2	12	37,5	0,531
Metabolische Störungen	Dyslipidämie	24	11,4	12	11,2	9	12,7	3	9,4	0,914
	Diabetes mellitus	6	2,9	2	1,9	3	4,2	1	3,1	0,534
Autoimmun Erkrankungen	Lichen ruber planus	4	1,9	0	0	4	5,6	0	0	0,024
	Alopecia areata	2	1,0	0	0	1	1,4	1	3,1	0,126
	Vitiligo	3	1,4	1	0,9	0	0	2	6,3	0,061
Andere Erkrankungen	Schilddrüsenfunktionsstörung	49	23,3	32	29,9	7	9,9	10	31,3	0,002
	Depression	14	6,7	9	8,4	5	7,0	0	0	0,284
	Eisenmangel	8	3,8	4	3,7	3	4,2	1	3,1	1,000
	Virus Hepatitis (B und C)	2	1,0	1	0,9	1	1,4	0	0	1,000
	Seborrhoische Dermatitis	13	6,2	10	9,3	3	4,2	0	0	0,124
	COPD	2	1,0	0	0	2	2,8	0	0	0,239
	Mamma Karzinom	6	3,2	4	4,2	2	3,4	0	0	0,742

4.3.7.1 Schilddrüsenfunktionsstörung

Bei dem Vorliegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung als Begleiterkrankung zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Tabelle 27, Exakter Test nach Fischer: 0,002) zwischen den 3 Gruppen (klassischer LPP, FFA und Kontrollen).

Bei der Betrachtung der drei Gruppen untereinander zeigte sich, dass die Patienten mit FFA signifikant häufiger an einer Schilddrüsenfunktionsstörung litten als die Patienten mit klassischem LPP (Exakter Test nach Fischer, $p = 0,010$). Weiterhin litten die Patienten mit klassischem LPP signifikant seltener an einer Schilddrüsenfunktionsstörung als die Kontrollgruppe mit androgenetischer Alopezie (Exakter Test nach Fischer, $p = 0,002$). Zwischen den Patientinnen mit FFA und den Patientinnen der Kontrollgruppe bestehen bezüglich einer begleitenden Schilddrüsenerkrankung keine signifikanten Unterschiede (Exakter Test nach Fischer, $p = 1,000$).

4.3.7.2 Lichen ruber

Ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen bezüglich einer Begleiterkrankung bestand beim Lichen ruber (Tabelle 27, Exakter Test nach Fischer: 0,024). Haut- oder Schleimhautmanifestationen des Lichen ruber kamen bei den Patienten mit klassischem LPP, der wie in der Einleitung erwähnt dem Lichen ruber untergeordnet wird, signifikant häufiger vor, auch wenn hier insgesamt die Prävalenz mit 5,6 % niedrig ist.

4.3.7.3 Vitiligo

Bei dem begleitenden Vorliegen einer Vitiligo zeigte sich ein Tendenz zu einem Unterschied (Tabelle 27, Exakter Test nach Fischer: 0,061) zwischen den 3 Gruppen (klassischer LPP, FFA und Kontrollen). Zwei Patientinnen mit FFA und eine Patientin der Kontrollgruppe sind begleitend von einer Vitiligo betroffen. Aufgrund dieser geringen absoluten Anzahl wurde eine weitere statistische Analyse dieser Zahlen nicht als sinnvoll angesehen.

4.3.8 Begleitende Medikamenteneinnahmen

Tabelle 28: Begleitende Medikamenteneinnahmen

Medikamentengruppe	Medikamente	Erkrankte gesamt		Kontrollen AGA (n = 107)		klass. LPP (n = 71)		FFA (n = 32)		Exakter Test nach Fischer
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Anti-hypertensiva	ACE-Hemmer	20	9,5	8	7,5	9	12,5	3	9,4	0,528
	AT 1-Antagonisten	22	10,5	9	8,4	8	11,3	5	15,6	0,412
	Betablocker	30	14,3	18	16,8	9	12,7	3	9,4	0,528
	Calcium-Antagonisten	9	4,3	2	1,9	5	7,0	2	6,3	0,145
	nicht näher bezeichnet	11	5,2	4	3,7	4	5,6	3	9,4	0,409
	Hydrochlorothiazid	11	5,2	7	6,5	3	4,2	1	3,1	0,764
Lipidsenker	Statine	11	5,2	5	4,7	5	7,0	1	3,1	0,693
	nicht näher bezeichnet	8	3,8	4	3,7	2	2,8	2	6,3	0,782
Hormone	L- Thyroxin	44	21,0	28	26,2	7	9,9	9	28,1	0,008
	Hormonersatz-Therapie (Menopause)	22	11,8	5	5,2	7	11,9	10	32,3	< 0,001
	Kontrazeptiva	18	9,7	15	15,6	2	3,4	1	3,2	0,020
Andere Medikamente	Metformin	3	1,4	1	0,9	2	2,8	0	0	0,735
	Interferon	3	1,4	0	0	3	4,2	0	0	0,099
	ASS	19	9,0	10	9,3	6	8,5	3	9,4	1,000
	Protone-pumpen-Inhibitoren	10	4,8	5	4,7	2	2,8	3	9,4	0,333

4.3.8.1 Hormonersatztherapie in der Menopause

Bei der begleitenden Hormonersatztherapie in der Menopause zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Tabelle 28, Exakter Test nach Fischer: $< 0,001$) zwischen den 3 Gruppen (klassischer LPP, FFA und Kontrollen).

Bei der Betrachtung der drei Gruppen untereinander zeigte sich, dass die Patientinnen in der FFA Gruppe signifikant häufiger eine Hormonersatztherapie in der Menopause erhalten haben, als die Kontrollgruppe (Exakter Test nach Fischer, $p = 0,000$) und als die Patientinnen mit klassischem LPP (Exakter Test nach Fischer, $p = 0,025$).

Zwischen den Patientinnen mit klassischem LPP und den Patientinnen der Kontrollgruppe bestehen bezüglich der Hormonersatztherapie in der Menopause keine signifikanten Unterschiede (Exakter Test nach Fischer, $p = 0,241$).

4.3.8.2 Hormonelle Kontrazeptiva

Bei der hormonellen Kontrazeption zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Tabelle 28, Exakter Test nach Fischer: 0,020) zwischen den 3 Gruppen (klassischer LPP, FFA und Kontrollen). Da die Einnahme häufiger in der Kontrollgruppe als in den in dieser Arbeit untersuchten Krankheitsgruppen (klassischer LPP und FFA) erfolgt ist (Tabelle 28, Einnahme von Hormonellen Kontrazeptiva; Kontrollen: 15,6 %, klass. LPP 3,4 % und FFA 3,2 %), wurde auf eine weitere statistische Auswertung verzichtet.

4.3.8.3 L-Thyroxin

Bei der begleitenden Einnahme von L-Thyroxin zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Tabelle 28, Exakter Test nach Fischer: 0,008) zwischen den 3 Gruppen (klassischer LPP, FFA und Kontrollen).

4.3.8.4 Interferon

Bei der begleitenden Einnahme von Interferon zeigte sich ein Tendenz zu einem Unterschied (Tabelle 28, Exakter Test nach Fischer: 0,099) zwischen den 3 Gruppen (klassischer LPP, FFA und Kontrollen). 3 Patienten mit klassischem LPP wurden aufgrund unterschiedlicher Grunderkrankung (1x Virushepatitis C, 1x Nierenkarzinom und 1x Malignes Melanom) mit Interferon behandelt. In der FFA Gruppe und in der Kontrollgruppe befand sich kein Patient mit begleitender Interferontherapie. Aufgrund dieser geringen absoluten Anzahl wurde eine weitere statistische Analyse dieser Zahlen nicht als sinnvoll angesehen.

4.4 Therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit LPP in der Charité Dermatologie

Tabelle 29: Therapie bei Patienten mit LPP

			Therapie							Gesamt	
			keine	nur topische Steroide	systemische Steroide	MTX	Quensyl®	Cell Cept®	i.c. Steroide		Diverse
Diagnose	klass. LPP	Anzahl	0	41	1	2	5	0	9	13	71
		%	,0%	57,7%	1,4%	2,8%	7,0%	,0%	12,7%	18,3%	100,0%
	FFA	Anzahl	2	19	1	2	0	1	4	3	32
		%	6,3%	59,4%	3,1%	6,3%	,0%	3,1%	12,5%	9,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	2	60	2	4	5	1	13	16	103
		%	1,9%	58,3%	1,9%	3,9%	4,9%	1,0%	12,6%	15,5%	100,0%

Es wurden 57,7 % der Patienten mit klassischem LPP und 59,4 % der Patienten mit FFA lediglich mit einer Lokalthherapie bestehend aus topischen Steroiden behandelt. Insgesamt wurden weitere 12,6 % (klassischer LPP 12,7 %, FFA 12,5 %) der Patienten mit LPP mit intracutan intraläsional injizierten Steroiden (Triamcinolonkristallsuspension 1:10 in NaCl) behandelt. Bei 29,8 % der Patienten mit klassischem LPP und 28,1 % der Patienten mit FFA wurde zusätzlich eine systemische immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie durchgeführt (Tabelle 29, Therapie bei Patienten mit LPP).

4.5 Fallbeispiele LPP

Im Folgenden werden zwei klinisch typische Fälle von LPP aus unserem Patientenkollektiv exemplarisch dargestellt.

4.5.1 Patientin mit klassischem LPP

Anamnese: Die Patientin stellte sich erstmalig im Jahr 2010 in der Haarsprechstunde für vernarbende Alopezien der Charité Dermatologie vor. Sie berichtete über erstmalig aufgetretenes Brennen und Jucken sowie Schmerzen der Kopfhaut im Jahr 2007.

Gleichzeitig sei es zu einem vermehrten Haarausfall gekommen. Zum Zeitpunkt dieses ersten Auftretens war die Patientin 57 Jahre alt. Haardichteminderung und vermehrte Schuppung der Kopfhaut sei ihr dann im Jahr 2009 aufgefallen. Daraufhin ist die Vorstellung beim niedergelassenen Dermatologen erfolgt. Von dort erfolgte dann die Überweisung in die Haarsprechstunde für vernarbende Alopezien der Charité Dermatologie mit der Diagnose einer vernarbenden Alopezie zur weiteren diagnostischen Einordnung.

Nebenbefundlich war bei der Patientin eine arterielle Hypertonie und ein Hypothyreose bekannt. Medikamentöse Dauertherapie aufgrund dieser Diagnosen mit einem ACE-Hemmer und L-Thyroxin.

Klinischer Befund: Die klinische Untersuchung zeigte follikulär gebundene Erytheme und Hyperkeratosen mit feinfleckigen diffus verteilten Vernarbungen mit Follikelverlust von hochparietal nach occipital ziehend. Vereinzelt mit Teleangiektasien in den vernarbten Arealen (Abbildung 5 und 6).

Abbildung 5:
Diffuser Befund bei LPP im
Scheitelbereich hochparietal



Abbildung 6:
Vergrößerung diffuser Befund
im Scheitelbereich hochparietal



Der Zupftest in den betroffenen Arealen war stark positiv. Weiterhin zeigten sich keine anderen Auffälligkeiten am gesamten Integument, hier fanden sich insbesondere keine Hinweise auf das Vorliegen eines Lichen ruber der Haut- oder Schleimhaut. Weiterhin zeigte sich eine normale Dichte der Augenbrauen und der Körperbehaarung.

Diagnostik: Das durchgeführte serologische Routinelabor (BB, Leberwerte, Kreatininwert, ANA, Hepatitis A, B und C Serologie) zeigte sich unauffällig.

Eine Probebiopsie aus einem repräsentativen floride entzündlichen Areal zeigte eine Vernarbung mit Follikeluntergang mit einem lymphozytären Entzündungsinfiltrat gut vereinbar mit einem LPP.

Therapie, Verlauf und Prognose: Es erfolgte zunächst die Therapie mit topischen Steroiden der Klasse IV 2-mal täglich in den betroffenen Arealen. Nachdem es trotz konsequenter Therapie über 3 Monate zu keinem ausreichenden Rückgang der Entzündungszeichen kam wurde nach Ausschluss von Kontraindikationen zusätzlich eine Therapie mit Hydroxychloroquin 200 mg 2-mal täglich eingeleitet. Es erfolgten regelmäßige Blutbild- und Leberwertkontrollen. Diese zeigten sich unauffällig. Unter dieser Therapie zeigte sich bei der Wiedervorstellung nach weiteren 3 Monaten ein Rückgang der Entzündungszeichen (Reduktion der follikulär gebundene Erytheme und der Hyperkeratosen), sodass eine Reduktion der Therapie mit topischen Steroiden auf eine 1-mal tägliche Anwendung erfolgen konnte. Regelmäßige Befundkontrollen zur weiteren befundgerechten Therapieanpassung wurden geplant. Bei weiterhin stabilem Befund kann dann ein Auslassversuch der Lokaltherapie erwogen werden. Die systemische Therapie mit Hydroxychloroquin sollte zunächst über weitere 6 Monate fortgeführt werden.

4.5.2 Patientin mit FFA

Anamnese: Die Patientin stellte sich erstmalig im Jahr 2011 in der Haarsprechstunde für vernarbende Alopezien der Charité Dermatologie vor. Sie berichtete, erstmalig ein Zurückweichen der Stirnhaargrenze vor 3 Jahren bemerkt zu haben. Zu dem Zeitpunkt war die Patientin 65 Jahre alt. Ein langsamer, schleichender Verlust der Augenbrauen habe ca. 2 Jahre vor dem Zurückweichen der Stirnhaargrenze begonnen.

Die Patientin beklagte keinen Juckreiz, Brennen oder Schmerzen in den aktiv entzündlichen Arealen. Ein niedergelassener Dermatologe wurde von der Patientin erstmalig im November 2010 aufgesucht, da sie eine weitere kosmetisch störende Progredienz des Befundes bemerkt hatte. Dort war die histologische Befundsicherung mittels Probebiopsie aus einem repräsentativen akut entzündlichen Areal der lateralen Stirnhaargrenze erfolgt. Das histopathologische Gutachten war passend für eine vernarbende Alopezie im Rahmen eines LPP. Seit der Vorstellung bei dem niedergelassenen Dermatologen war eine topische Therapie mit Steroiden der Klasse II zweimal täglich über einen Zeitraum von 3 Monaten erfolgt.

Bei der Patientin ist nebenbefundlich eine Vitiligo und eine Osteoporose bekannt. Weiterhin berichtete sie über eine erfolgte Hysterektomie bei Hypermenorrhoe und Myomen im 29. Lebensjahr. Die Therapie der Osteoporose erfolgt mit Alendronsäure. Eine Hormonersatztherapie verneint die Patientin.

Klinischer Befund: In der klinischen Untersuchung zeigte sich eine um ca. 3,5 cm zurückgewichene Stirnhaargrenze (Abbildung 7 und 8).

Abbildung 7:
Stirnhaargrenze frontal



Abbildung 8:
Stirnhaargrenze links temporal



In den ersten 1,5 cm des Haaransatzes war ein folliculär gebundenes Erythem mit folliculären Hyperkeratosen sichtbar. Der Zupftest im Bereich des Haaransatzes war positiv. Weiterhin bestand ein kompletter Haarverlust der Augenbrauen. Zusätzlich mehrere depigmentierte scharf begrenzte Areale an den dorsalen Händen und an den Knien. Ansonsten keine weiteren Auffälligkeiten am gesamten Integument.

Diagnostik: Die untersuchten serologischen Laborparameter (BB, ANA, Leberwerte, Kreatinin, Ferritin Hepatitis A, B und C Serologie) zeigten sich ohne pathologischen Befund.

Therapie, Verlauf und Prognose: In unserer Haarsprechstunde wurde zunächst eine intensiviertere Lokalthherapie mit topischen Steroiden der Klasse IV eingeleitet. Bei einer Wiedervorstellung nach 12 Wochen unter dieser Therapie zeigte sich ein Rückgang des perifollikulären Erythems und der perifollikulären Hyperkeratosen, so dass zunächst bei Ansprechen auf die Therapie mit topischen Steroiden keine weitere systemische Therapie eingeleitet wurde. Die Lokalthherapie wurde über weitere 12 Wochen ausschleichend fortgeführt. Regelmäßige Befundkontrollen zum frühzeitigen Erkennen einer weiteren Befundprogredienz wurden geplant. Im Falle einer Befundprogredienz sollte die Einleitung einer systemischen Therapie z.B. mit Mycophenolat-Mofetil als „off-Label“ Therapie, im Sinne eines individuellen Heilversuches, diskutiert werden.

5 Diskussion

Die Pathogenese des LPP ist nach heutigem Wissenstand noch ungeklärt [11]. In der Literatur existieren bislang keine Berichte zu möglichen, auslösenden oder begünstigenden Faktoren, dieser mit irreversiblen Haarverlust verbundenen Erkrankung. Ebenso existiert keine einheitliche Leitlinie zu Diagnostik und Therapie [4].

Ziel dieser Arbeit ist, eine Charakterisierung der Patienten mit LPP zu erstellen, die sich von 01/2009 bis Ende 03/2011 in der Haarsprechstunde Charité Dermatologie vorgestellt haben, um ein besseres Verständnis der Erkrankung und mögliche Hinweise auf den LPP begünstigende oder provozierende Faktoren zu erlangen. Hieraus ergeben sich die, im Abschnitt 2 genannten, im Vordergrund der Arbeit stehenden Ziele, die im Folgenden diskutiert werden:

1. Welche klinischen Charakteristika kennzeichnen das Patientenkollektiv an LPP erkrankter Patienten und was unterscheidet es von einer Kontrollgruppe aus Patienten mit androgenetischer Alopezie?
2. Können Krankheits- auslösende oder begünstigende Faktoren identifiziert werden?
3. Welche Unterschiede oder Parallelen bestehen zwischen in der aktuellen Literatur beschriebenen, den klassischen Lichen ruber verursachenden und begünstigenden Faktoren zu denen beim LPP?
4. Welche Behandlungsansätze wurden im untersuchten Patientenkollektiv verfolgt?
5. Welche Datenmerkmale der LPP Patienten sollten in Zukunft erfasst werden, um langfristig ein besseres Verständnis dieser Erkrankung zu erwerben?

5.1 Diagnose LPP, Diagnosesicherung, Neuvorstellungen und steigende Inzidenz

Der LPP ist eine seltene Erkrankung jedoch eine häufige Ursache für eine vernarbende Alopezie [11]. Die Häufigkeit wird mit ca. 1,25 % aller Alopezien angegeben. Diese Zahl ergibt sich daraus, dass die vernarbenden Alopezien ca. 5 % aller Alopezien ausmachen und der LPP je nach Autor ca. 23 - 28 % der vernarbenden Alopezien ausmacht [6, 7].

In dem von uns betrachteten Patientenkollektiv fällt auf, dass die Zahl an LPP leidender Patienten in der Charité Dermatologie deutlich höher ist. Dies liegt sicherlich daran, dass es sich hier um das Patientenkollektiv einer Hochschulambulanz handelt, in die insbesondere Patienten mit seltenen und / oder schwer behandelbaren Krankheitsbildern von niedergelassenen Dermatologen überwiesen werden. Man kann davon ausgehen, dass z.B. Patienten mit androgenetischer Alopezie seltener von einem Facharzt für Dermatologie in die Haarsprechstunde der Charité Dermatologie überwiesen werden. Somit ergibt sich eine andere Zusammensetzung der Patienten mit Alopezien in der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie.

Jedoch ist Diagnose LPP mit 5,2 % der Patienten mit Alopezien auch in dieser spezialisierten Sprechstunde eine seltene Erkrankung, denn von Januar 2009 bis März 2011 stellten sich ca. 2000 Patienten in der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie vor. Nur 104 dieser Patienten mit der Diagnose LPP.

Bei unseren Patienten mit LPP erfolgt in den meisten Fällen (80,3 % klassischer LPP und 65,5 % FFA) zur Sicherung der klinisch gestellten Diagnose eine Stanzbiopsie zur histologischen Begutachtung. Aufgrund der typischen Klinik wurde die Diagnose der FFA in 34,4 % der Fälle rein klinisch gestellt. Da bei der klassischen Form des LPP fast immer Differentialdiagnosen wie Lupus erythematosus und die Follikulitis decalvans ausgeschlossen werden muss, erfolgte hier nur bei 19,7 % der Patienten eine rein klinische Diagnosestellung.

In der Literatur wird ein scheinbarer Anstieg der Inzidenz des LPP beschrieben. Es wird allerdings kritisch diskutiert, ob dies nicht auch Ausdruck einer bisherigen Unterrepräsentation der 1994 erstmalig beschriebenen Erkrankung ist [19, 23]. Dies konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden.

Passend zu diesen Daten konnten auch wir in unserem betrachteten Patientenkollektiv einen jährlichen Anstieg der Neuvorstellungen in dem von uns betrachteten Zeitraum beobachten.

Insbesondere die steigende Inzidenz der FFA Patienten ist hier auffällig.

5.2 Klinischen Charakteristika der Patienten mit LPP und Unterschiede zur Kontrollgruppe?

Im Folgenden werden alle erfassten klinischen Charakteristika unserer Patienten mit LPP mit der Kontrollgruppe verglichen und diskutiert.

5.2.1 Alter

Nach der vorliegenden Literatur ist der LPP eine Erkrankung des älteren Menschen [12, 17, 18, 24, 25].

Diese Altersstruktur findet sich auch in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv mit LPP. Zur besseren Vergleichbarkeit aller anderen klinischen Parameter versuchten wir die Kontrollgruppe altersgematcht zur LPP Gruppe zu erstellen. Insgesamt stellten sich aber mehr jüngere Patienten mit der Diagnose androgenetische Alopezie in der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie vor. Daher wurde die gewünschte gematchte Altersverteilung in der Kontrollgruppe nur für die Gruppe des klassischen LPP und nicht gematcht zu der Gruppe der Patienten mit FFA erreicht. Die Patienten mit FFA sind signifikant älter als die Kontrollgruppe. Dass es nicht gelungen ist, eine altersgematchte Kontrollgruppe (aus den Patienten mit androgenetischer Alopezie) zur FFA Gruppe zu erstellen, ist ein wichtiges klinisches Charakteristikum der FFA Gruppe. Die Patienten mit FFA sind im Median 12 Jahre älter als die Patienten mit klassischem LPP und 8 Jahre älter als die Kontrollgruppe mit androgenetischer Alopezie.

5.2.2 Geschlechterverteilung

Der LPP mit beiden Unterformen klassischer LPP und FFA ist eine Erkrankung, die vorzugsweise Frauen betrifft [4]. In Publikationen zur FFA finden sich häufig bis zu 100 % Frauen. In einem umfassenden Review von Mac Donald et al. sind von 60 betroffenen Patienten mit FFA alle weiblich [25].

Die Daten aus der Literatur stimmen mit unseren Beobachtungen überein: Unser betrachtetes Patientenkollektiv besteht zu 87,5 % aus Frauen. 83,1 % der Patienten mit klassischem LPP sind Frauen. Von den Patienten mit FFA waren sogar 96,88 % Frauen. Weibliches Geschlecht erscheint somit prädisponierend oder zumindest krankheitsbegünstigend für beide Formen des LPP zu sein.

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigen sich wie gewünscht keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung. Die Kontrollgruppe wurde gematcht mit der Geschlechterverteilung unseres Patientenkollektivs erstellt, damit sich eine bessere Vergleichbarkeit der anderen klinischen Parameter ergibt.

5.2.3 Hauttyp

Alle von uns untersuchten Patienten mit FFA (100 %) und 91,5 % der Patienten mit klassischem LPP wiesen einen Hauttyp 1-3 auf. In der Kontrollgruppe kam der Hauttyp 1-3 mit einer Häufigkeit von 81,3 % vor. In unserer Patientenkollektiv kam der Hauttyp 4-5 bei den Patienten mit FFA nicht, bei den Patienten mit klassischem LPP mit einer Häufigkeit von

2,8 % und in der Kontrollgruppe mit einer Häufigkeit von 5,6 % vor. Dies ist nicht signifikant, jedoch kommt der Hauttyp 4-5 tendenziell bei den Patienten mit LPP seltener vor als in der Kontrollgruppe ($p = 0,053$). Hier decken sich unsere Daten mit denen der Literatur.

Es finden sich vergleichbare Prozentangaben von 81% - 93 % hellhäutigen Patienten [6, 10, 26]. In einer Publikation aus Ohio, USA sind 31 % der von LPP betroffenen Patienten Afroamerikaner und lediglich 59 % kaukasisch [13]. Hierbei ist natürlich die grundsätzliche Häufigkeit der unterschiedlichen Hauttypen in Deutschland und den USA zu berücksichtigen. Man kann von einer größeren Häufigkeit von Hauttyp 4-6 in der Bevölkerung der USA ausgehen.

Weiterhin wird generell von einem selteneren Auftreten des LPP in der asiatischen Bevölkerung berichtet [4, 5].

Die Zusammenschau dieser Verteilung der Hauttypen in unserer Patientenpopulation und der Verteilung in den genannten Publikationen spricht für ein bevorzugtes Auftreten des LPP mit seinen Unterformen bei hellhäutigen Menschen (Hauttyp 1-3).

5.2.4 Labor

Wir haben uns die Frage gestellt, welche serologischen Untersuchungen bei Patienten mit LPP sinnvoll sind. Bis zum Vorliegen der aktuellen Ergebnisse dieser Untersuchung wurden in der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie routinemäßig folgende Laborparameter bei Patienten mit LPP bestimmt: BB, BSG, Hepatitis A, B, C Serologie, ANA, Kreatinin und Leberwerte sowie teilweise Ferritin. Da keine signifikanten oder tendenziellen pathologischen Häufungen im untersuchten Patientenkollektiv auffällig sind, wurde aktuell dieses diagnostische Panel überdacht um die routinemäßig Bestimmung der Laborparameter insbesondere unter gesundheitsökonomischer Sicht anzupassen. In Hinblick auf eine zur Therapie des LPP nötige immunmodulatorische oder immunsuppressive Systemtherapie sollten weiterhin hämatologische Werte und die hepatische sowie renale Funktion überprüft werden, damit mögliche Kontraindikationen für die Einleitung ausgeschlossen werden können. Der ANA Wert kann bei differentialdiagnostischem Verdacht auf einen Lupus erythematoses zusätzlich zur Histologie sinnvoll sein. Er sollte beim klassischen LPP weiterhin bestimmt werden. Die Bestimmung des Ferritinwertes ist nur bei Verdacht auf ein zusätzliches diffuses Effluvium sinnvoll und sollte nur in diesem Zusammenhang durchgeführt werden. Die Bestimmung der Hepatitis A Serologie ist nicht wegweisend, da keine Berichte über einen Zusammenhang zum LPP, Lichen ruber oder einer anderen Autoimmunerkrankung vorliegen. Sie kann sowohl aus diagnostischer als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht vernachlässigt werden. Im betrachteten Patientenkollektiv gab es einen Fall von Hepatitis C in der Gruppe mit klassischem LPP und einen bekannten Fall von Hepatitis B in der Kontrollgruppe (die Zahl kann hier größer sein, da bei den Patienten mit androgenetischer Alopezie nicht routinemäßig eine Hepatitisserologie bestimmt

wurde). Somit erscheint die routinemäßige Bestimmung der Hepatitisserologie bei dem Patienten mit LPP unter Berücksichtigung dieser Zahlen nicht sinnvoll. Betrachtet man die Literatur gibt es viele, teilweise kontroverse Publikationen zur Assoziation von Virushepatitiden und Lichen planus. Diese werden in Abschnitt 5.4.1. ausführlich diskutiert. An dieser Stelle sollte jedoch erwähnt werden, dass in der Arbeit von Rübsam [27], die ein deutsches Patientenkollektiv betrachtet, ebenfalls von keinem direkten Zusammenhang zwischen Hepatitisvirus Infektionen und LP ausgegangen wird. Die Prävalenz an Hepatitis B Infektionen bei Patienten mit LP ist dort zwar höher, es wird in der Arbeit jedoch lediglich ein möglicher Zusammenhang von Hepatitisvirusinfektionen als unspezifischem Trigger von immunvermittelten Erkrankungen unter bestimmten Umständen und in bestimmten Altersgruppen in der deutschen Population vermutet.

Betrachtet man die Anzahl an Schilddrüsenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2.7.1) im Patientenkollektiv mit FFA erscheint eine routinemäßige Bestimmung des TSH Wertes hingegen sinnvoll. Bei von der Norm abweichenden Werten sollte eine weitere Abklärung der zugrunde liegenden Schilddrüsenfunktionsstörung erfolgen. Die Ergebnisse sollten dann auf Assoziation spezieller Schilddrüsenerkrankungen und dem Auftreten von FFA untersucht werden.

5.2.5 Gynäkologischer Status

Schon in der Literatur wurde immer angenommen, dass die FFA nur bei Frauen peri- oder postmenopausal auftritt [17, 25, 28]. Das untersuchte Patientenkollektiv bestätigt, wie schon in der Erstbeschreibung der FFA durch Kossard berichtet [17], dass ein wichtiges klinisches Charakteristikum der Erkrankung die Manifestation in der Postmenopause ist:

Die Patientinnen mit FFA befinden sich signifikant häufiger in der Postmenopause als die Patientinnen mit der klassischen Form des LPP (Exakter Test nach Fischer = 0,001) und als die Patientinnen der Kontrollgruppe (Exakter Test nach Fischer 0,006).

Zwischen unseren Patientinnen mit klassischem LPP und den Patientinnen der Kontrollgruppe zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des gynäkologischen Status (Exakter Test nach Fischer = 0,463).

Bei der vergleichenden Betrachtung des gynäkologischen Status in den drei Gruppen (Klass. LPP, FFA und Kontrollgruppe) muss jedoch die Anzahl an fehlenden Angaben aus den Patientenakten beachtet werden.

Bei 53,3 % der Patientinnen mit klassischem LPP sowie bei 29,0 % der Patientinnen mit FFA und bei 10,4 % der Patientinnen der Kontrollgruppe war der gynäkologische Status aus den Akten leider nicht ersichtlich. Durch die große Anzahl an fehlenden Daten aus der Gruppe mit klassischem LPP kann es zu einer statistischen Verzerrung der Verteilung von postmenopausalen Frauen gekommen sein. Es gibt jedoch keine Hinweise, dass

insbesondere die Angabe des postmenopausalen Status in den Patientenakten der Patienten mit klassischem LPP fehlt. Bei zukünftigen Untersuchungen muss die gezielte Frage nach dem gynäkologischen Status auch bei Patienten mit klassischem LPP in die routinemäßige Anamnese aufgenommen werden.

5.2.6 Augenbrauen, Achsel- und Schambehaarung

Bei unseren Patienten mit FFA fand sich eine signifikant häufigere Verringerung der Augenbrauen als bei Patienten mit klassischem LPP und als bei Patienten der Kontrollgruppe. 59,4 % der betrachteten Patienten mit FFA zeigten einen Verlust der Augenbrauen, der häufig der Erstmanifestation des frontalen Haarausfalls voran geht. In FFA Patientenkollektiven der Literatur finden sich diesbezüglich vergleichbare Zahlen. So sind in einer Arbeit von Conde Fernandes et al. von 2011 63,6 % der Patienten mit FFA von einem Verlust oder einer Reduktion der Augenbrauen betroffen [24]. Die zugrunde liegende Pathogenese ist unklar. Chew et al. berichten jedoch von typischen histologischen Veränderungen der Haarfollikel der Augenbrauen analog denen der Kopfhaut bei LPP (perifollikuläres lymphozytäres Infiltrat, perifollikuläre Fibrose und lichenoiden Interfaceveränderungen) [23]. Es handelt sich hierbei aber um ein typisches klinisches Charakteristikum dieses seltenen Krankheitsbildes. Klinisch ermöglicht es eine Abgrenzung zur Traktionsalopecie, bei der es ähnlich wie bei der FFA zu einem Zurückweichen der Stirnhaargrenze kommt [29]. Ein Verlust der Augenbrauen findet sich jedoch nicht. Berichte über einen entsprechenden Verlust der Augenbrauen bei klassischem LPP findet man nicht in der Literatur. Entsprechend zeigt sich auch nur bei einem geringen Teil (7 %) unseres Patientenkollektivs mit klassischem LPP eine Reduktion der Augenbrauen. Auch hier ist die Betrachtung der Augenbrauen als typisches klinisches Charakteristikum wichtig, um in unklaren Fällen, besonders differentialdiagnostisch zur FFA mit zusätzlich diffus verteilten betroffenen Arealen am gesamten Kapillitium, eine Abgrenzung zwischen der Diagnose FFA und klassischem LPP treffen zu können. Bedeutend für den klinischen Alltag ist dies insbesondere, weil auch histologisch (siehe Abschnitt 1.1.1.2) keine Abgrenzung zwischen FFA und klassischem LPP möglich ist und aktuell immer noch von einer Erkrankungsgruppe mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen ausgegangen wird [3].

Wir haben uns die Frage gestellt, ob sich ein typisches klinisches Charakteristikum auch an der Körperbehaarung bei den Patienten in unserem Kollektiv zeigt. Deshalb haben wir die Patientenakten bezüglich Angaben zur Körperbehaarung analysiert.

Hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den 3 Gruppen: für 8,5 % der Patienten mit klassischem LPP und 15,6 % der Patienten mit FFA war eine Reduktion der Achsel- und / oder Schambehaarung dokumentiert.

1,9 % der Patienten der Kontrollgruppe zeigten eine verringerte Achsel- und / oder Schambehaarung.

Bei der Bewertung der zunächst deutlich höher erscheinenden 15,6 % der von Verlust der Achsel und Schambehaarung betroffenen Patienten mit FFA sollte deren insgesamt höheres Alter und damit ihr gynäkologischer Status berücksichtigt werden. Bei genauerer Betrachtung der Daten zeigt sich, dass alle Patientinnen mit Achsel- und / oder Schamhaarverlust postmenopausal sind. Es muss berücksichtigt werden, dass es in der Menopause durch die physiologische Verminderung von Östrogen zu einem Verlust der hormonabhängigen Körperbehaarung kommt [30]. Somit kann hier nicht klar von der durch die Postmenopause bedingte Reduktion der Achsel- und Schambehaarung und einer direkt durch die FFA bedingte Reduktion unterschieden werden. Dieses klinische Charakteristikum ist also nicht von hoher Spezifität für die FFA sondern wie schon bekannt, ein typischer Befund bei postmenopausalen Frauen.

Jedoch lässt der Unterschied bezüglich der von der Verminderung der Achsel- und Schambehaarung betroffenen Patienten von 8,5 % in der Gruppe mit klassischem LPP zu 1,9 % in der altersgleichen Kontrollgruppe erneut eine geschlechterspezifische, mit dem LPP assoziierte Ursache für diesen Verlust dieser hormonabhängigen Körperbehaarung vermuten. Dieses klinische Charakteristikum sollte in zukünftigen Untersuchungen weiter analysiert werden.

Eine Schwäche der retrospektiven Datenerhebung stellt die Tatsache dar, dass nicht immer klar ersichtlich war, ob keine Reduktion der Augenbrauen, Achsel- oder Schambehaarung vorlag, oder ob der Befund lediglich nicht erfragt, oder aus der klinischen Untersuchung nicht dokumentiert wurde. In den meisten Akten wurde nur die festgestellte Reduktion der Behaarung eindeutig dokumentiert.

Deshalb wurden im Ergebnisteil (siehe Abschnitt 4.1.7) „nicht bekannt“ und „Augenbrauen, Achsel- und Schambehaarung nicht verringert“ gleich bewertet. Die tatsächliche Anzahl von Patienten, die eine Reduktion der Augenbrauen, Achsel- oder Schambehaarung zeigten, könnte also höher sein als die oben genannte.

5.2.7 Begleitende Erkrankungen

Eine weitere Frage, die wir uns im Rahmen dieser Untersuchung stellten, war ob sich im Patientenkollektiv ein Anhalt für eine Assoziation von Erkrankungen mit LPP ergibt. Die Betrachtung der Begleiterkrankungen (Tabelle 27, Abschnitt 4.3.7) unseres Patientenkollektivs zeigt, dass es keine Häufung von Herz-Kreislaufkrankungen, metabolischen Störungen, Alopecia areata, Depression, Eisenmangel, Virus Hepatitiden, Seborrhoische Dermatitis, COPD und Mamma Karzinom bei den Patienten mit LPP im Vergleich zur Kontrollgruppe gibt. Berücksichtigt man, dass in der großen Gruppe der Schilddrüsenfunktionsstörungen sicherlich viele Patienten mit autoimmunen

Schilddrüsenerkrankungen sind, dann fällt aber eine leichte Häufung von begleitenden Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit FFA auf (Vitiligo, Alopecia areata und Schilddrüsenerkrankungen).

Die signifikant oder tendenziell in den 3 Gruppen unterschiedlich vorkommenden Erkrankungen werden im Folgenden gesondert diskutiert.

Betrachtet man die Anzahl an Patienten mit KHK fällt auf, dass diese mit insgesamt acht Betroffenen recht gering ausfällt. Die Lebenszeitprävalenz der KHK in Deutschland wird bei Männern mit 30 % und bei Frauen mit 15 % angegeben [31]. Hier wären also sowohl in der Kontrollgruppe als auch in den LPP Gruppen höhere Betroffenenzahlen zu erwarten. Eine mögliche Erklärung für diese Abweichung könnte in der retrospektiven Datenerhebung liegen. Es ist zu vermuten, dass die Anamnesen in den Spezialsprechstunden recht erkrankungsspezifisch erfolgt sind und teilweise im Bezug auf die Begleiterkrankungen unvollständig sind. Somit sind die Daten der Begleiterkrankungen als erste Hinweise zu werten, die es in Zukunft gilt zu belegen.

5.2.7.1 Schilddrüsenfunktionsstörung

Bei der Betrachtung von dokumentierten Schilddrüsenfunktionsstörung als Begleiterkrankung zeigte sich, dass die an klassischem LPP Erkrankten signifikant seltener an einer Schilddrüsenfunktionsstörung litten als die Patienten mit FFA (Exakter Test nach Fischer, $p = 0,010$) und als die Kontrollgruppe mit androgenetischer Alopezie ($p = 0,002$).

Zur Einordnung dieses Ergebnisses erscheinen die folgenden Fakten bedeutsam zu sein: Die Literatur zeigt bezüglich der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen ein Spektrum von Zahlen, die zwischen denen der Kontrollgruppe (29,9 %) und der Gruppe mit FFA (31,3 %) sowie denen der Gruppe mit klassischem LPP (9,9 %) liegen.

In einer deutschen Studie an 4000 Gesunden (Alter 20-79 Jahre) zeigten sich bei 11,1 % der Probanden erhöhte Schilddrüsenantikörper. Weiterhin wurde bei 1,2% ein erhöhtes TSH gemessen [32].

Weiterhin wird hinsichtlich der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der deutschen Normalbevölkerung berichtet, dass jeder Zweite über 45 Jahre bereits an einer Schilddrüsenerkrankung leidet [33]. Ähnliche Zahlen zum Struma und Schilddrüsenknoten finden sich in einer weiteren Publikation von 2007 [34]. Das Alter alleine kann jedoch nicht die einzige Begründung für das Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen in der Patientengruppe mit FFA und der Kontrollgruppe sein, da die Patienten mit klassischem LPP im Median auch über 45 Jahre alt (Median 52 Jahre) waren.

Ein Bezug zwischen Postmenopause und Schilddrüsenfunktionsstörungen findet sich in einer Publikation von Gartner et al., in der berichtet wird, dass man bei etwa 8 % aller Frauen vor der Menopause und bei ca. 16 % nach der Menopause Schilddrüsen-Autoantikörper im

Serum nachweisen kann [35]. Weiterhin erscheint in einer Publikation von Janssen et al. der Zusammenhang zwischen einer entzündlichen Reaktion in der Schilddrüse und Veränderungen des weiblichen Hormonstatus, den man postpartal, perimenopausal und bei Patientinnen mit einem Polycystischen Ovarsyndrom (PCOS) findet, belegt. Bei diesen untersuchten Patientinnen fanden sich dreimal häufiger positive Schilddrüsenantikörper als in der altersgleichen Kontrollgruppe [36].

Damit gehören sowohl die Patientinnen mit FFA (67,7 % postmenopausal), als auch die Kontrollgruppe mit androgenetischer Alopezie (55,2 % postmenopausal und 3,5 % mit hormoneller Dysregulation), zur einer Bevölkerungsgruppe in der deutlich gehäuft Schilddrüsenerkrankungen vorkommen. Die Patienten mit androgenetischer Alopezie sind bezüglich der Schilddrüsenerkrankungen also nicht gut als Kontrollgruppe geeignet. Trotz der nicht vorhandenen Signifikanz scheint es ein wichtiges klinisches Charakteristikum zu sein, dass die Patientinnen mit FFA im Rahmen ihres häufig postmenopausalen Status auch häufig an einer Schilddrüsenfunktionsstörung leiden. Hier sollte in Zukunft unbedingt genau dokumentiert werden, welche Art von Schilddrüsenfunktionsstörung vorliegt, um weitere, genauere Daten zu erhalten.

5.2.7.2 Lichen ruber

Der klassische LPP und die FFA gehören zur Gruppe des Lichen ruber. Deshalb war der signifikante Unterschied in den drei Gruppen bezüglich eines begleitenden Lichen ruber (Tabelle 27, Exakter Test nach Fischer: 0,024) zu erwarten. Die 4 Patienten mit klassischem LPP, die zusätzlich als Lichen ruber erfasst wurden zeigten zusätzlich zu den Kopfhautveränderungen Hautmanifestationen des Lichen ruber am Integument oder der Schleimhaut.

In der Literatur findet man einzelne publizierte Fälle von FFA, bei denen sich gleichzeitig Lichen ruber-artige Haut- und Schleimhautveränderungen zeigen [12, 37]. Es existiert ein Fallbericht von Faulkner et al. in dem von Lichen ruber-artigen Hautveränderungen bei einer premenopausalen Patientin mit FFA berichtet wird [38].

Dies konnten wir in unserem Patientenkollektiv nicht feststellen. Bemerkenswert erscheint, dass in der Gruppe der Patienten mit FFA kein Patient die Hautmanifestationen des Lichen rubers am Integument oder Schleimhaut zeigte.

Dies kann als Hinweis auf eine gesonderte Entität von Lichen ruber, klassischem LPP und FFA gewertet werden. Diesbezüglich ist unserer Meinung nach auch unklar, warum es an der Kopfhaut bei klassischem LPP und FFA in Folge der Entzündungsreaktion zu Vernarbungen und damit zu dem dauerhaften Untergang der Haarfollikel kommt, wo hingegen bei den Haut- und Schleimhautveränderungen des Lichen ruber, dem der LPP zugeordnet wird typischerweise keine Vernarbung infolge der Entzündung auftreten, obwohl histologisch sehr ähnliche Prozesse ablaufen.

5.2.7.3 Vitiligo

Bei der Abklärung einer Erkrankung, die zu den Autoimmunerkrankungen gehört, wird in der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie immer auch nach assoziierten Autoimmunerkrankungen gesucht, um pathogenetische Parallelen und prognostische Faktoren einzuschätzen. Wir untersuchten daher auch die Assoziation zur Vitiligo. In der Literatur findet sich eine aktuelle Publikation, die vom Auftreten einer FFA auf Vitiligoherden der Kopfhaut in vier Fällen berichtet [39]. In unserem Patientenkollektiv sind zwei Patientinnen mit FFA und eine Patientin der Kontrollgruppe begleitend von einer Vitiligo betroffen. Es zeigt sich also ein diskreter Hinweis zur Assoziation einer FFA mit Vitiligo, da somit 6,5 % der Patientinnen mit FFA eine begleitende Vitiligo aufwiesen. Die weltweite Prävalenz der Vitiligo wird in einem aktuellen Review mit 0,5 – 2 % angegeben [40]. Eine Signifikanz liegt hier jedoch nicht vor. Aufgrund der geringen absoluten Zahlen, sowohl in der Literatur als auch in der Patientengruppe mit FFA unserer Untersuchungsreihe ist die Aussagekraft gering. Unter dem Aspekt der Seltenheit der FFA erscheint es jedoch sinnvoll, die gezielte Frage und Suche nach einer Vitiligo in die Anamnese und klinische Untersuchung bei Patienten mit FFA aufzunehmen.

5.2.8 Begleitende Medikamenteneinnahmen

Bei unserer Suche nach möglicherweise den LPP begünstigenden Faktoren wurde die Rolle assoziierter Medikamenteneinnahmen untersucht. Die Tabelle 28 im Ergebnissteil, Abschnitt 4.3.8 gibt einen Überblick über die von den Patienten mit LPP und der Kontrollgruppe eingenommenen Medikamente.

Die signifikant oder tendenziell in den 3 Gruppen unterschiedlich vorkommenden Medikamenteneinnahmen werden im Folgenden gesondert diskutiert. Der Überblick über die begleitenden Medikamente zeigt keinen Unterschied in der Einnahme von Antihypertensiva, Lipidsenkern, Metformin, Protonenpumpeninhibitoren und ASS zwischen den 3 Gruppen.

5.2.8.1 Hormonersatztherapie in der Menopause

Zur Hormonersatztherapie (HET) in der Menopause als prädisponierender Faktor für das Auftreten einer FFA finden sich keine Berichte in der Literatur. Es wird lediglich von Kossard selbst berichtet, dass eine Hormonsubstitution keinen Einfluss auf den Verlauf der FFA zu haben scheint [28]. Es gibt aktuell keinen Nachweis bezüglich einer hormonellen Ursache für die FFA. Von einigen Autoren wird vermutet, dass Androgene an der Pathogenese der FFA beteiligt sind, da sie ein partielles Ansprechen der FFA auf eine Therapie mit Finasterid erzielt haben [41].

Die Patientinnen mit FFA in unserem Kollektiv haben signifikant häufiger eine Hormonersatztherapie (HET) in der Menopause erhalten, als die Kontrollgruppe

(Exakter Test nach Fischer, $p = 0,000$) und als die Patientinnen mit klass. LPP (Exakter Test nach Fischer, $p = 0,025$).

Der Prozentsatz von 32,3 % HET bei den Patientinnen mit FFA erscheint sehr hoch, wobei keine verlässlichen Daten zur allgemeinen Häufigkeit von HET in der Menopause für Frauen in Deutschland vorliegen.

Es scheint sich hierbei um ein wichtiges klinisches Charakteristikum der Patientinnen mit FFA zu handeln, wenngleich beachtet werden muss, dass die Patientinnen mit FFA älter und häufiger postmenopausal sind als die Patientinnen der Kontrollgruppe und die der klassischen LPP Gruppe. Folglich ist sicher schon allein deshalb die Anzahl der Patientinnen mit HET höher. Denkbar erscheint zudem die Möglichkeit, dass vor dem Hintergrund des allgemein vermuteten Zusammenhangs zur Postmenopause als krankheitsrelevantem Faktor einer entsprechenden Anamnese besondere Bedeutung beigemessen wurde, was in der retrospektiven Datenerhebung dann zu einer hohen Anzahl betroffener Patientinnen geführt haben könnte.

Hinsichtlich der Indikation zum Beginn einer HET liegen in der retrospektiven Analyse des Patientenkollektives keine Informationen vor. Es lässt sich also nicht differenzieren, ob die Verschreibung etwa aufgrund klinischer Beschwerden oder pathologischer Hormonwerte erfolgte, oder ob die Einnahme vor oder nach Beginn der Erkrankung begonnen wurde. Denkbar erscheint auch, dass einigen Patientinnen die HET aufgrund von klinisch auffälligem Haarausfall im Sinne einer nicht erkannten FFA (man muss die Seltenheit der Erkrankung und die Erstbeschreibung im Jahre 1994 [17] beachten) vom niedergelassenen Arzt verordnet wurde.

Eine genauere Erfassung der entsprechenden Informationen sollte zukünftig in der Anamneseerhebung im Rahmen der Vorstellung in der Spezialsprechstunde angestrebt werden, da es sich um ein relevantes klinisches Merkmal der Erkrankung zu handeln scheint.

5.2.8.2 Hormonelle Kontrazeptiva

Die gehäufte Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva in der Kontrollgruppe könnte dadurch bedingt sein, dass die androgenetische Alopezie häufig mit der Gabe von Cyproteronacetat, einem Wirkstoffbestandteil von hormonellen Kontrazeptiva erfolgt [42]. Dies erscheint wahrscheinlicher als ein protektiver Effekt hinsichtlich des Erkrankungsrisikos an einem klassischen LPP, wenngleich dies nicht ausgeschlossen ist. Auch das Alter der Patientinnen und der gynäkologische Status muss hier mit beachtet werden. Die häufig postmenopausalen Frauen mit FFA nahmen keine hormonellen Kontrazeptiva mehr ein. Ob sie dies jemals in Ihrem Leben getan haben war aus den Patientenakten nicht ersichtlich.

5.2.8.3 L-Thyroxin

Die Substitution von L-Thyroxin ist bedingt durch die in 4.3.7.1 beschriebene und in 5.2.7.1. diskutierten begleitenden Schilddrüsenfunktionsstörungen. Sie wird in dieser Arbeit nicht unabhängig betrachtet und diskutiert.

5.2.8.4 Interferon

In der Literatur existiert eine Vielzahl von Fallberichten zu Exazerbation eines Lichen ruber unter einer Interferontherapie bei Hepatitis C [43-53]. Gleichzeitig finden sich auch drei Fallberichte zur Besserung eines Lichen ruber bei Hepatitis C unter Interferontherapie [54-56]. Vergleichbare Literatur zum LPP gibt es nicht. Ebenso existiert keine Literatur zur Induktion eines Lichen rubers oder LPP unter Therapie einer anderen Grunderkrankung als der Hepatitis C.

Drei Patienten mit klassischem LPP wurden aufgrund unterschiedlicher Grunderkrankung (Virushepatitis C, Nierenkarzinom und Malignes Melanom) mit Interferon behandelt. In der FFA Gruppe und in der Kontrollgruppe befand sich kein Patient mit begleitender Interferontherapie. Aufgrund dieser geringen absoluten Anzahl ist hier keine weitere Beurteilung sinnvoll. Jedoch zeigt sich eine leichte Tendenz zum Auftreten eines LPP unter Interferontherapie.

In Zusammenschau aus der genannten Literatur und den Ergebnissen aus unserem Patientenkollektiv sollte eine Assoziation vom LPP und Interferontherapie in Zukunft weiter untersucht werden.

5.3 Identifizierte krankheitsprovozierende oder -begünstigende Faktoren

Betrachtet man die bisher diskutierten Ergebnisse, fallen mehrere vermutlich den klassischen LPP und die FFA begünstigende Faktoren auf.

Die Patienten mit FFA sind signifikant älter als die Patienten mit klassischem LPP und als die Patienten der Kontrollgruppe. Sie sind im Median 12 Jahre älter als die Patienten mit klassischem LPP und 8 Jahre älter als die Kontrollgruppe mit androgenetischer Alopezie.

Das Alter der Patienten mit FFA (Median 64 Jahre) ist somit als ein die Erkrankung begünstigender Faktor anzusehen. Vergleichbare Hinweise findet man auch in der Literatur [12, 17, 18, 24, 25].

Weiterhin ist der LPP mit beiden Unterformen, klassischem LPP und FFA eine Erkrankung, die vorzugsweise Frauen betrifft. Dies zeigt sich sowohl im betrachteten Patientenkollektiv als auch in der verfügbaren Literatur [4, 11, 25]. Somit ist das weibliche Geschlecht als krankheits- begünstigend oder prädisponierend anzusehen.

In dieser Arbeit zeigt sich in Übereinstimmung der mit Erstbeschreibung der FFA und in folgenden Publikationen durch Kossard [17, 28], dass die Erkrankung vorzugsweise postmenopausale Frauen betrifft.

Ein weiteres auffälliges klinisches Charakteristikum ist, dass in der Gruppe der Patienten mit FFA sehr häufig eine Schilddrüsenfunktionsstörung vorliegt (31, 3%). Diese Häufigkeit ist mit der für Deutschland angegebenen Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bei Patienten über 45. Jahre, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, die nicht an einer FFA erkrankt sind, vergleichbar [33, 35, 36]. Es liegen somit bei postmenopausalen Frauen Faktoren vor, die eine Schilddrüsenfunktionsstörung begünstigen [36]. Genauso scheinen bei postmenopausalen Frauen Faktoren vorzuliegen, die die Entstehung einer FFA begünstigen. Ob es sich bei den beiden Erkrankungen um ähnliche Faktoren handelt, die sich gegenseitig bedingen bleibt zu klären.

Unstrittig ist, dass beide Erkrankungen gehäuft bei postmenopausalen Frauen auftreten. Zudem konnte identifiziert werden, dass die Patientinnen mit FFA signifikant häufiger eine Hormonersatztherapie in der Menopause erhalten haben als die Kontrollgruppe (Exakter Test nach Fischer, $p = 0,000$) und als die Patientinnen mit klass. LPP ($p = 0,025$). In der Bewertung sollte sicher nicht außer Acht gelassen werden, dass die Patientinnen mit FFA wie beschrieben älter waren als die Kontrollgruppe und die Gruppe mit klassischem LPP. Trotzdem kann hier ein die Erkrankung begünstigender Einfluss durch eine Hormonersatztherapie vermutet werden. Ein derartiger Zusammenhang wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Eine leichte tendenzielle Häufung von Autoimmunerkrankungen konnte ebenfalls bei den Patienten mit FFA beobachtet werden (Vitiligo, Alopecia areata und Schilddrüsenerkrankungen).

Als weiterer prädisponierender Faktor für die Entwicklung eines klassischen LPP der Kopfhaut sind Hautveränderungen im Sinne eines Lichen ruber am Integument zu werten. Dies war zu erwarten, da der klassische LPP zur Gruppe des Lichen ruber gehört.

Jedoch entwickelt nicht jeder Patient mit Lichen ruber einen LPP der Kopfhaut. In der Gruppe der Patienten mit FFA, die ebenfalls der Gruppe des Lichen ruber untergeordnet wird, fanden sich bei keinen Patienten Hautmanifestationen des Lichen rubers am Integument oder Schleimhaut. Hier scheint also kein direkt prädisponierender Faktor zu bestehen. Dies kann als Hinweis auf eine gesonderte Entität von Lichen ruber, klassischem LPP und FFA gewertet werden. In der Literatur findet man jedoch einzelne publizierte Fälle von FFA und Lichen ruber –artige Haut- und Schleimhautveränderungen [12, 37].

Als weiterer Punkt zeigt sich eine leichte Tendenz zum Auftreten einer FFA bei Vitiligo. 6,3 % der Patienten mit FFA zeigten eine Vitiligo. Die weltweite Prävalenz der Vitiligo in der Normalbevölkerung liegt zwischen 0,5 und 2 % [40]. Zudem findet sich eine aktuelle

Publikation, in der vom Auftreten einer FFA auf Vitiligoherden der Kopfhaut in vier Fällen berichtet wird [39]. Aufgrund unserer geringen absoluten Zahl erscheint die Aussagekraft eingeschränkt, der Hinweis sollte jedoch weiter verfolgt werden.

Zudem zeigt sich ein diskreter Hinweis zum Auftreten eines klassischen LPP unter Interferontherapie (n = 3). In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Fallberichten zu Exazerbation eines Lichen ruber unter Interferontherapie bei Hepatitis C [43-53]. Es finden sich auch drei Fallberichte zur Besserung eines Lichen ruber bei Hepatitis C unter Interferontherapie [54-56].

Trotzdem ergibt sich in Zusammenschau mit der genannten Literatur zumindest der Verdacht auf eine Assoziation vom klassischem LPP und Interferontherapie bei Hepatitis C.

Weiterhin ist im untersuchten Patientenkollektiv zu beobachten, dass der Hauttyp 1-3 nach Fitzpatrick tendenziell in beiden Gruppen der LPP Patienten bevorzugt vertreten ist (p = 0,053). Dies entspricht den Angaben in der Literatur [4, 6, 10, 26]. Ein heller Hauttyp (Hauttyp 1-3 nach Fitzpatrick) ist somit als ein die Erkrankung begünstigender Faktor anzusehen.

5.4 Korrelation zwischen dem Lichen ruber induzierenden bzw. begünstigenden Faktoren und LPP

In der bisher publizierten Literatur wird nicht von Hinweisen auf assoziierte Erkrankungen und Medikamenteninduktionen des LPP berichtet. Da der LPP aber der Gruppe des Lichen ruber zugeordnet wird, liegt es nahe in dieser Arbeit auch die Literatur bezüglich assoziierter Erkrankungen und Medikamenteninduktionen des Lichen ruber zu betrachten und die Ergebnisse aus dem untersuchten Patientenkollektiv mit dieser Literatur zu vergleichen. Berichte über lichenoide Arzneimittelexantheme finden sich in großer Anzahl in der Literatur, sie wurden hier jedoch nicht berücksichtigt, da sie nicht direkt der Gruppe des Lichen ruber unterzuordnen sind.

5.4.1 Hepatitisinfektion

Es finden sich mehrere kontroverse Publikationen, die sich mit der Assoziation von Lichen ruber und Virushepatitiden beschäftigen. Die Ergebnisse in den unterschiedlichen Publikationen variieren stark. Studien aus Südeuropa, Brasilien und Japan suggerieren eine Korrelation zwischen Lichen ruber und Hepatitis C Infektionen (HCV) [27]. Dies konnte jedoch in Studien aus Nordeuropa nicht bestätigt werden [57, 58]. Die Prävalenz von HCV bei Patienten mit Lichen ruber variiert zwischen 38-62% in Japan [59] und 70% in Ägypten [60] bis zu 0% in Nordwest England [57] und Holland [58]. In einer deutschen Studie hatten 13 Patienten von 84 untersuchten mit Lichen ruber eine HCV Infektion [61].

In der Arbeit von Rübsam et al. wird von keinem direkten Zusammenhang zwischen Hepatitisvirus Infektionen und Lichen ruber ausgegangen, auch wenn die Prävalenz an Hepatitis B Infektionen bei Patienten mit Lichen ruber höher ist. In der Arbeit wird lediglich ein möglicher Zusammenhang einer Hepatitisvirusinfektion als unspezifischer Trigger von immunvermittelten Erkrankungen unter bestimmten Umständen und in bestimmten Altersgruppen in der deutschen Population vermutet. Auffällig ist hier und in anderen Studien, dass Frauen bei Krankheitsbeginn des Lichen ruber signifikant älter waren als Männer [27].

Aufgrund dieser Daten wurden die Fälle von Virushepatitiden in dieser Arbeit genau betrachtet (siehe auch Diskussion Abschnitt 5.2.4. Labor). Insbesondere weil die Bestimmung der Hepatitisserologie bei Patienten mit LPP bisher zu den Routineblutuntersuchungen der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie gehört und man deshalb von sehr verlässlichen Zahlen ausgehen kann. Es zeigte sich keine signifikante Häufung von Virushepatitiden im Patientenkollektiv mit LPP.

5.4.2 Schilddrüsenfunktionsstörungen

In der aktuellen Literatur finden sich Artikel, in denen von einer Assoziation zwischen Lichen ruber planus und Schilddrüsenfunktionsstörungen ausgegangen wird. In einer retrospektiven Studie an einem finnischen Patientenkollektiv lag bei 15 % der Patienten mit oralem Lichen ruber planus eine Schilddrüsenfunktionsstörung vor, davon handelte es sich bei 15 der 22 Betroffenen um Hypothyreosen. Die Kontrollgruppe zeigte in 8 % der Fälle das Vorliegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung [62]. Eine dänische Studie nennt ähnliche Zahlen. Hier wurde von der Einnahme von L-Thyroxin auf das Vorliegen einer Schilddrüsenfunktionsstörung geschlossen [63]. Dreier et al. beschreiben das Auftreten einer Hypothyreose bei 10 % der Patienten in einem Kollektiv mit kutanem Lichen ruber planus. In der Kontrollgruppe lag eine Hypothyreose bei 5,7 % der Probanden vor [64]. Weiterhin berichten Chang JY et al. über das Vorliegen von Thyreoglobulin Autoantikörpern bei 21 % und Mikrosomalen Antikörpern (MAK) bei 24 % der untersuchten Patienten mit oralem Lichen ruber planus [65]. Hier kann ebenfalls von bestehenden Schilddrüsenfunktionsstörungen ausgegangen werden.

Vergleicht man diese Zahlen mit der Anzahl an Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen in der klassischen LPP Gruppe (9,9 %), der FFA Gruppe (31,3 %) und der Kontrollgruppe (29,9 %), erscheint die Anzahl an Schilddrüsenfunktionsstörungen in der FFA Gruppe und der Kontrollgruppe mit androgenetischer Alopezie deutlich erhöht. Auch die Anzahl an Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen in der klassischen LPP Gruppe erscheint gleich hoch wie die oben beschriebenen Häufungen an Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Patienten mit Lichen ruber. Im Bezug auf diese Literatur würde man also vermuten, dass bei allen

Patienten mit einer Art des Lichen ruber, insbesondere bei den Patienten mit FFA eine Häufung von Schilddrüsenfunktionsstörungen vorliegt.

Jedoch zeigte die Recherche bezüglich der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland, dass die Zahlen der Schilddrüsenfunktionsstörungen der FFA Gruppe und der Kontrollgruppe durchaus als normal für die entsprechende Altersgruppe in der deutschen Bevölkerung anzusehen sind (siehe Abschnitt 5.2.7.1). In einer Publikation zu der Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland wird beschrieben, dass jeder Zweite über dem 45. Lebensjahre bereits an einer Schilddrüsenerkrankung leidet [33]. Vergleicht man die oben genannten Zahlen der Schilddrüsenerkrankungen bei Patienten mit Lichen ruber planus mit den Angaben für die deutsche Normalbevölkerung, erscheint die Prävalenz an Schilddrüsenerkrankungen bei Patienten mit Lichen ruber ebenfalls nicht erhöht.

5.4.3 Dyslipidämie

In der Fall-Kontroll Studie von Arias-Santiago et al. zeigt sich ein signifikant erhöhter Triglycerid-und Cholesterinwert sowie ein erniedrigter HDL-Wert bei Patienten mit Lichen ruber im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hier wird sogar aufgrund der Ergebnisse dazu geraten, Lipidwerte bei Patienten mit Lichen ruber routinemäßig zu kontrollieren [66]. Ebenso weist die Fall-Kontroll Studie von Dreiherr et al. auf den Bezug von Dyslipidämien und Lichen ruber hin [64].

In unserem untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich dieser Zusammenhang jedoch nicht. Dyslipidämien kamen bei den Patienten mit LPP und in der Kontrollgruppe gleich häufig vor (Dyslipidämie als begleitende Erkrankung bei 12,7 % der Patienten mit klassischem LPP, 9,4 % der Patienten mit FFA und 11,2 % der Kontrollgruppe).

5.4.4 Durch Statineinnahme induzierte Autoimmunerkrankungen

In der aktuellen Literatur finden sich Fallberichte über Autoimmunerkrankungen, die vermutlich durch die Einnahme von Statinen im Rahmen der Behandlung von Dyslipidämien induziert wurden.

Einen guten Überblick zum aktuellen Kenntnisstand gibt der systematische Review von Noel et al. [67] Hier wird insgesamt über 28 durch Statine induzierte Autoimmunerkrankungen berichtet. In einem Fall handelte es sich um einen Lichen ruber planus pemphigoides. Es wird auch auf die Arbeit von Stoebner et al. verwiesen, die von einem Statin induzierten Lichen ruber planus pemphigoides berichteten [68]. Der Lichen ruber planus pemphigoides wird typischerweise durch die Einnahme von Medikamenten provoziert. Er gehört ebenso wie der LPP zu der Gruppe des Lichen ruber.

Eine gehäufte Einnahme von Statinen findet sich jedoch bei den von uns untersuchten Patienten nicht. Ob bei den Patienten, die ein Statin eingenommen haben, ein zeitlicher Zusammenhang zum Auftreten des LPP besteht, war retrospektiv aus den Patientenakten

nicht ersichtlich. Dies sollte in Zukunft in der Anamnese bei Patienten mit LPP und Statineinnahme erfasst werden um eine mögliche Korrelation zu erfassen.

5.4.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In einer Studie an 100 Patienten mit Lichen ruber zur Assoziation von kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich ebenfalls eine signifikant höhere Prävalenz von Dyslipidämien. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren festgestellt werden. Untersucht wurden neben den Dyslipidämien die Glukosespiegel, die abdominelle Fettleibigkeit sowie der Blutdruck [69]. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden bei den Patienten unseres Patientenkollektivs nicht untersucht oder erfasst. Jedoch besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich einer assoziierten KHK bei den Patienten mit LPP und in der Kontrollgruppe. Damit liegt auch kein Verdacht auf ein gehäuftes Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren vor.

5.4.6 Diabetes mellitus Typ 2

In einer Untersuchung zur Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten mit oralem Lichen ruber planus konnte eine Komorbidität bei 27,4 % aller Patienten nachgewiesen werden. Hier wird zu einem Blutzuckerscreening bei Patienten mit oralem Lichen ruber planus geraten [70].

Eine ähnliche Assoziation ist bei den Patienten unseres Kollektivs nicht zu finden. Nur 4,2 % der Patienten mit klassischem LPP und 3,1 % der Patienten mit FFA hatten einen manifesten Diabetes mellitus (bei der Datenerfassung aus den Patientenakten konnte nicht sicher zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und 2 unterschieden werden). Da im Rahmen der Vorstellung in der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie keine routinemäßigen Blutzuckermessungen durchgeführt wurden, ist es denkbar, dass einige Patienten an einem unentdeckten Diabetes mellitus leiden. Ein Verdacht auf eine vergleichbar hohe Prävalenz wie in der genannten Studie (o.g. 27,4 % Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten mit oralem Lichen planus) besteht in Hinblick auf die vorliegenden Daten aber nicht. Es sollte jedoch überdacht werden, ob zukünftig aufgrund dieser Datenlage eine routinemäßige Blutzuckermessung bei Patienten mit LPP stattfinden sollte.

5.5 Verfolgte Behandlungsansätze im untersuchten

Patientenkollektiv

Der LPP, insbesondere die Form der FFA, ist eine schwer zu behandelnde Autoimmunerkrankung [41]. Zudem existieren aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bisher nur wenige Analysen über die Wirksamkeiten der Vielzahl der angewandten Therapien beim LPP. Aktuell gibt es keine evidenzbasierte Therapieleitlinie [10].

Grundsätzlich zeigt der LPP jedoch ein gutes Ansprechen auf eine antiinflammatorische Therapie und wird fast immer dementsprechend behandelt [6, 10, 11, 13, 26].

Von den Patienten mit LPP in unserem Kollektiv wurden mehr als die Hälfte (58,3 %) mit topischen Steroiden behandelt. Ein weiterer Teil der Patienten (12,6 %) wurde mit intraläsional intracutan injizierten Steroiden behandelt. Die „first-Line“ Therapie mit topischen und intraläsionalen Steroiden ist allgemein anerkannt, da der LPP ein gutes therapeutisches Ansprechen auf diese Therapie zeigt. Aktuelle Publikationen zeigen gute bis sehr gute Wirkung bei bis zu 90 % der behandelten Patienten [6, 10, 11, 13, 26]. Weiterhin sind die zu erwartenden Nebenwirkungen bei sachgemäßer Anwendung gering. Die häufigste Nebenwirkung ist eine Hautatrophie in den behandelten Arealen. Aus diesem Grund wurden alle Patienten, die sich mit LPP in der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie vorstellen zunächst konsequent mit topischen und / oder intraläsionalen Steroiden über mindestens 3 Monate behandelt, sofern dies durch den zuweisenden Arzt nicht schon suffizient erfolgt war. Bei fehlendem oder klinisch nicht ausreichendem Ansprechen wurde anschließend zusätzlich eine systemische Therapie eingeleitet.

Die Anzahl der verschiedenen durchgeführten systemischen Therapien ist unregelmäßig und ungleich verteilt. Dies ist Ausdruck eines bisher uneinheitlichen Vorgehens bei der Durchführung von Systemtherapien da bisher keine anerkannte Leitlinie für das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit LPP vorliegt [10, 71].

Somit wurde bisher individuell entschieden und eine für den jeweiligen Patienten passende und vom Nebenwirkungspotential für den jeweiligen Patienten am ehesten zu vertretene systemische Therapie eingeleitet.

In der aktuellen Literatur [4] wird darauf hingewiesen, dass eine schnelle Einleitung einer systemischen „third-line“ Therapie im Falle eines schlechten Ansprechens auf Steroide für den weiteren Therapieerfolg von großer Bedeutung ist. Dadurch, dass „third-line“ Therapien in der Regel nur durch spezialisierte Zentren eingeleitet werden ist dies häufig nicht der Fall, was zu einem protrahierten Krankheitsverlauf beiträgt. Die in der Literatur beschriebenen Therapieergebnisse von „third-line“ Therapien erscheinen somit beeinträchtigt durch die Tatsache, dass nur Patienten behandelt wurden, bei denen die Behandlung mit Steroiden keinen oder nur wenig Erfolg brachte und bei denen schon ein langer Krankheitsverlauf bestand [6, 10-13, 26]. Häufig kommt es zudem aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zu einer verzögerten Diagnosestellung bei weit fortgeschrittener Erkrankung. Dies führt zusätzlich zu schlechten Therapieergebnissen.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde durch die Erstellung einer SOP-LPP in 02/2011 im Haarkompetenzzentrum der Charité Dermatologie versucht, ein einheitliches Vorgehen aller in der Haarsprechstunde tätigen Ärzte bei Patienten mit LPP zu gewährleisten (die Erstellung erfolgte basierend auf der aktuell verfügbaren Literatur zur Diagnostik und Therapie des LPP

[4-6, 10, 11, 13, 14, 20, 26, 37, 41, 71]). Weiterhin soll hiermit sichergestellt werden, dass bei schweren Krankheitsverläufen sowie bei einem unbefriedigenden Ansprechen auf die Therapie mit topischen und intraläsionalen Steroiden die schnellere Einleitung von Systemtherapien erfolgt. Grundsätzlich umfasst diese SOP, dass bei allen Patienten eine histologische Sicherung der Diagnose erfolgen sollte, falls noch kein externes histopathologisches Gutachten vorliegt. Zu Beginn der Therapie sollen alle Patienten, die sich mit LPP in der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie vorstellen, über 3 Monate mit lokalen Steroiden behandelt werden. Zeitgleich werden alle Voruntersuchungen eingeleitet, die vor Einleitung einer Systemtherapie erfolgen müssen. Hier ist ein Blutbild, Leberwerte, der Kreatininwert vor jeder Systemtherapie zu überprüfen, zusätzlich eine augenärztliche Vorstellung vor Hydroxychloroquineinleitung und eine Oberbauchsonographie vor Methotrexat Einleitung.

Falls es unter der Therapie mit topischen Steroiden bereits zu einer deutlichen Besserung kommt, werden diese weiter zur Therapie genutzt und langsam ausgeschlichen.

Falls es jedoch bei der Wiedervorstellung nach 3 Monaten unter der Therapie mit topischen Steroiden zu keiner Befundbesserung gekommen ist erfolgt nach Ausschluss von Kontraindikationen als „second-line“ Therapie die Gabe von systemischen Steroiden. Falls hierunter ebenfalls nach ca. 3 Monaten keine zufrieden stellende Befundbesserung eintritt wird in enger Absprache mit den Oberärzten eine für den Patienten passende, möglichst nicht mit vorbestehenden Erkrankungen und bestehenden Laborabweichungen interferierende „third-line“ Therapie diskutiert und eingeleitet.

Hier ist ein häufiges Problem, dass die Medikamente, die typischer Weise als „third-Line“ Therapie in Frage kommen nicht für die Diagnose LPP zugelassen sind. Es muss ein „off-Label“ Einsatz erfolgen, der erhebliche Kosten mit sich bringt, falls dieser nicht von der Krankenversicherung des Patienten als individueller Heilversuch unterstützt wird.

Es liegt nahe, dass einheitliche Kombinationstherapieschemata für schwere Krankheitsverläufe entwickelt werden müssen, in denen gleichzeitig eine topische Therapie mit Steroiden und mit einem Medikament der „third-line“ erfolgt [12].

5.6 Schlussfolgerungen

5.6.1 Welche Datenmerkmale der LPP Patienten sollten in Zukunft erfasst werden, um ein besseres Verständnis dieser Erkrankung zu erwerben?

Eine systematische Datenerfassung der LPP Patienten der Charité Dermatologie und optimaler Weise bundesweit z.B. im Rahmen eines Patientenregisters ist sinnvoll, um ein besseres Verständnis über die, den LPP provozierenden Faktoren zu erwerben. Aufgrund

der in dieser Arbeit auffälligen, die Krankheit vermutlich begünstigenden Faktoren sollten in einem solchen Register insbesondere die im Folgenden genannten Parameter oder Befunde erfasst werden.

Grundsätzlich sollten weiterhin alle demographischen Parameter, wie das Alter der Patienten bei Krankheitsbeginn und das Geschlecht erfasst werden. Auch der Hauttyp nach Fitzpatrick sollte dokumentiert werden.

Bei allen weiblichen Patientinnen sollte erfasst werden, ob sie eine regelmäßige / unregelmäßige Menstruation haben, prämenopausal oder postmenopausal sind. Bei postmenopausalen Patientinnen sollte der Zeitpunkt der Menopause mit erfasst werden, um hier weitere Hinweise über den Bezug zum Krankheitsbeginn der FFA zu erhalten. In dieser Arbeit fehlt bei 53,3 % der Patientinnen mit klassischen LPP die Angabe über den gynäkologischen Status. Da es sich beim klassischen LPP und der FFA um eng verwandte Krankheiten handelt, sollte auch beim klassischen LPP in Zukunft die Dokumentation des gynäkologischen Status erfolgen.

Weiterhin sollte ein besonderes Augenmerk auf die Hormonersatztherapie in der Menopause gelegt werden. Hier sollte erfragt werden, ob und über welchen Zeitraum jemals eine Einnahme erfolgt ist. Bei positiver Anamnese sollte die Indikation der Einnahme ebenfalls erfasst werden.

Zudem sollte eine genaue Dokumentation der begleitenden Erkrankungen und Medikamenteneinnahmen erfolgen. Hier sollten besonders die Schilddrüsenerkrankungen differenziert erfasst werden, um die Prävalenz spezieller Schilddrüsenerkrankung, z.B. die autoimmune Hashimotothyreoiditis zu prüfen. Auch auf das parallele Vorliegen einer Vitiligo sollte in der klinischen Untersuchung speziell geachtet werden.

Da in unserem Patientenkollektiv mit LPP keine Häufungen von Virushepatitiden auffällig sind und der Bezug zum Lichen ruber in der Literatur ebenfalls kontrovers diskutiert wird, werden wir zukünftig auf die routinemäßige Bestimmung der Hepatitisserologie nach der Datenlage in dieser Arbeit verzichten. Jedoch sollte bei Patienten mit LPP, bei denen anamnestisch eine Hepatitis C Infektion bekannt ist, erfasst werden, ob diese mit Interferon behandelt wurde. Dies könnte hilfreich sein, um die in der vorliegenden Arbeit auffällige tendenzielle Häufung der Kombination von Interferontherapie und LPP weiter bewerten zu können.

Es erscheint jedoch sinnvoll, aufgrund der 31,3 % an einer Schilddrüsenfunktionsstörung leidenden Patienten mit FFA, bei diesen Patienten den TSH-Wert und bei auffälligen Befunden auch die Schilddrüsenautoantikörper zu bestimmen.

Aufgrund der in Abschnitt 5.4 beschriebenen gehäuft vorkommenden Erkrankungen beim Lichen ruber insgesamt, kann die gezielte Befragung nach diesen Erkrankungen sinnvoll sein auch wenn sie bei unseren, in dieser Arbeit erfassten Patienten mit LPP nicht auffällig

waren. Insgesamt handelt es sich hierbei um metabolische Erkrankungen. Es sollte also nach Dyslipidämien, Diabetes mellitus und KHK gefragt werden. Bei entsprechendem Verdacht sollten die entsprechenden Laborparameter (HDL, LDL, Triglyceride und nüchtern Blutzucker) bestimmt werden. Weiterhin sollte gezielt nach einer aktuellen, oder jemals erfolgten Einnahme von Medikamenten aus der Gruppe der Statine gefragt werden. Hier sollte für zukünftige Untersuchungen im Hinterkopf behalten werden, dass dieses sehr ähnlich wie bei Patienten mit Psoriasis ist [72].

Ein weiteres bisheriges Dokumentationsproblem bei den Patienten mit LPP ist, dass in der Literatur und in den Patientenakten unseres betrachteten Kollektivs der Therapieerfolg sehr unterschiedlich dokumentiert wurde. Für die Vergleichbarkeit des Therapieerfolgs, insbesondere bei den häufig durchgeführten „off-label“ Therapien ist eine standardisierte Beurteilung von großem Nutzen. Die aktuelle Krankheitsaktivität des LPP sollte bei den Vorstellungen zukünftig standardisiert dokumentiert werden. Eine standardisierte Beurteilung des Therapieerfolgs wurde erstmalig im Jahre 2009 publiziert. Hierbei handelt es sich um den „LPP Activity Index“ (LPPAI) [10]. Dies ist ein standardisiertes Schema zur Dokumentation und Beurteilung der Krankheitsaktivität bei LPP. Im Rahmen des LPPAI werden Symptome wie Pruritus, Schmerzen und Brennen dokumentiert, ebenfalls klinische Zeichen wie Erythem, perifollikuläres Erythem und perifollikuläre Hyperkeratose. Zusätzlich geht der Zupftest und die Ausbreitung der klinischen Veränderungen mit in die Bewertung ein. Allen genannten subjektiven und objektiven Symptomen und Zeichen werden Zahlen zur Wertung zugeordnet. Es erfolgt eine Gewichtung nach der klinischen Relevanz. Für eine Aussagekraft über den Therapieerfolg ist es wichtig, den LPPAI vor, während und nach der Therapie zu erheben. Nur so können die einzelnen Therapien objektiv beurteilt und miteinander verglichen werden.

Bei der Dokumentation der klinischen Ausprägung des LPP sollte natürlich auch weiterhin das Verteilungsmuster des LPP erfasst werden. Hier bietet sich für eine gute Vergleichbarkeit von Visite zu Visite eine standardisierte Fotodokumentation, z.B. die Canfield® Fotodokumentation an. Weiterhin sollte dokumentiert werden, ob die Augenbrauen betroffen sind und ob sich die Körperbehaarung im zeitlichen Bezug zum LPP verändert hat.

Beispielhaft findet sich im Anhang dieser Arbeit (Abschnitt 8.1) ein erster Entwurf für einen entsprechenden Dokumentationsbogen, der die genannten Parameter erfasst und zukünftig zur systematischen Dokumentation der Patienten mit LPP benutzt werden könnte. Dieser wird in unserem Zentrum zukünftig auf seine Praktikabilität geprüft und entsprechend angepasst werden.

Ein solches Vorgehen würde zu einer weiteren Qualitätssicherung von Diagnostik und Therapie beitragen. Gleichzeitig würde es ermöglichen, in Zukunft prospektive Daten zu erhalten, die weitere wichtige Rückschlüsse auf die Pathogenese des LPP liefern können.

5.6.2 Ausblick

Diese Arbeit ermöglicht einen Überblick über die klinischen Charakteristika der Patienten mit dem seltenen Krankheitsbild des LPP an der Charité Dermatologie und erfasst das bisher größte deutsche Kollektiv an Patienten mit FFA.

Sie soll Hilfe und Grundlage für die Erarbeitung einer systematischen Erfassung der Daten von LPP Patienten in der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie z.B. im Rahmen eines Patientenregisters sein.

Insbesondere der in dieser Arbeit vorgeschlagene Dokumentationsbogen könnte für die Erstellung eines solchen Registers hilfreich sein. Mit Hilfe eines LPP Patientenregisters ist es dann möglich, eine umfassende Datenbank aller LPP Patienten zu erstellen, aus der weitere Rückschlüsse auf die Pathogenese dieser seltenen Erkrankung gezogen werden können. Eine entsprechende weiterführende Arbeit, die an diesem Punkt anknüpft, ist bereits geplant. Des Weiteren gibt diese Arbeit einen Überblick über die bisher erfolgten Therapien bei den Patienten mit LPP (siehe Abschnitt 5.5).

Es sollte ein langfristiges Ziel sein, systematische therapiebezogene Daten zu sammeln, die dann als Informationsgrundlage für prospektive Therapiestudien dienen. Zum einen weil die bisher erzielten Therapieerfolge häufig unbefriedigend sind [26, 41], zum anderen, weil es bisher noch kein leitlinienorientiertes Vorgehen bei der Therapie des LPP gibt. Nur so können evidenzbasierte einheitliche Therapieschemata und neue Therapieansätze etabliert werden. Wie schon durch Assouly et al. zusammenfassend formuliert: „Weitere Erforschung der Pathogenese und randomisierte, kontrollierte Studien mit wissenschaftlicher Evaluation werden benötigt, um die Therapie des LPP richtig einschätzen und bewerten zu können“ [4]. Die Betrachtung entsprechender Patientenkollektive in weiteren epidemiologischen Studien, wie in dieser Arbeit, ist von großer Bedeutung um weitere krankheitsbegünstigende Faktoren, genetische Faktoren, Umweltfaktoren und Komorbiditäten zu identifizieren [3].

5.6.3 Grenzen und Schwächen der Untersuchung

Diese Arbeit ist eine retrospektive Analyse und hat damit, wie grundsätzlich jede retrospektive, nicht-interventionelle Analyse die, für diese Art der Betrachtung typischen erkenntnistheoretischen Nachteile. Sie kann grundsätzlich nur zur Erstellung von Hypothesen dienen oder empirische Evidenz zur Stärkung von Hypothesen liefern, sie kann aber grundsätzlich keine anerkannten Beweise liefern. Die Richtung eines Kausalzusammenhangs kann nicht endgültig geklärt werden. Es ist stets zu überlegen welche Störfaktoren eine Rolle spielen können, das heißt, ob das vermeintliche Ergebnis in

Wirklichkeit die vermeintliche Ursache bewirkt hat, oder eine dritte Sache beides verursacht hat [73].

Dies ist in dieser Arbeit bei der Beurteilung der Schilddrüsenfunktionsstörung bei den Patienten mit FFA der Fall (siehe Abschnitt 5.2.7.1). Zudem sind retrospektive Betrachtungen sehr anfällig für Fehler, da man auf aus anderen Gründen erhobene Daten, in diesem Fall auf Patientenakten angewiesen ist. Diese Daten wurden zu einem großen Teil aus der Eigenanamnese der Patienten erfasst, was sie anfälliger für Auslassungen macht. So könnte etwa die geringe Anzahl an Patienten mit einer KHK unter den betrachteten Patienten darauf zurückzuführen sein, dass die Diagnose nicht erinnert wurde oder aus Sicht der Patienten für eine Vorstellung wegen „Haarausfall“ nicht relevant erschien. Ebenfalls muss davon ausgegangen werden, dass die Daten nicht verlässlich komplett erhoben wurden. Nicht immer ist dem Arzt in der Sprechstunde aufgrund von Zeitdruck eine ausführliche Dokumentation möglich, insbesondere wenn zu dem Zeitpunkt des Patientenkontaktes kein standardisiertes Anamneseschema vorliegt und nicht bekannt ist, dass die Daten für eine spätere retrospektive Analyse benötigt werden.

Hierbei muss auch beachtet werden, dass manchen Daten erst aufgrund der Auswertung in dieser Arbeit Bedeutung zukommt (z.B. die Frage nach metabolischen Erkrankungen), somit konnte natürlich bisher auch keine gezielte Erfragung dieser Punkte erfolgen.

Man muss also davon ausgehen, dass bei einigen Patienten nicht alle relevanten Aspekte auswertbar dokumentiert wurden und damit auch nicht in dieser Arbeit erfasst sind.

Als beispielhaft hierfür erscheint die fehlende Angabe hinsichtlich des gynäkologischen Status bei 53,3 % der Patientinnen mit klassischem LPP.

Eine weitere Schwäche ist die Kontrollgruppe. Sie besteht nicht aus gesunden Probanden, sondern aus Patienten, die ebenfalls an einer Form der Alopezie, nämlich der androgenetischen Alopezie leiden.

Bestimmte Ähnlichkeiten in den Kollektiven, insbesondere gleiche, ein Effluvium begünstigende Faktoren in den LPP Gruppen und der Kontrollgruppe mit androgenetischer Alopezie sind somit nicht sicher auszuschließen. Diese Ähnlichkeiten in den Kollektiven können dazu führen, dass es bei einigen klinischen Charakteristika nicht zu signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen gekommen ist.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Epidemiologie und Pathogenese des Lichen planopilaris (LPP), einer vernarbenden Alopezie. Bisher ist die Pathogenese dieser seltenen Erkrankung ungeklärt. Es existiert keine Literatur zu assoziierten Erkrankungen und Medikamenteninduktionen des LPP.

Eine stetig steigende Inzidenz wird insbesondere bei der Frontal fibrosierenden Alopezie (FFA), einer Unterform des LPP seit Ihrer Erstbeschreibung im Jahre 1994 beobachtet.

In dieser Arbeit werden die klinischen Charakteristika der Patienten mit LPP der Charité Dermatologie aus dem Zeitraum von Januar 2009 bis Ende März 2011 erfasst.

Patientenakten von 104 Patienten mit LPP, davon 71 mit der klassischen Form des LPP, 32 mit FFA und ein Fall von Graham-Little-Picardi-Syndrom wurden aus diesem Zeitraum ausgewertet.

Die Daten dieser Patienten wurden mit denen einer Kontrollgruppe, bestehend aus Patienten mit androgenetischer Alopezie aus der Charité Dermatologie verglichen, um Hinweise auf mögliche Häufungen einzelner klinischer Charakteristika in der Population der Patienten mit LPP zu erhalten.

Zur besseren Vergleichbarkeit der klinischen Parameter wurde versucht, die Kontrollgruppe altersgematcht und mit gleicher Geschlechterverteilung zur LPP Gruppe zu erstellen.

Bezüglich der Kontrollgruppe gilt jedoch zu beachten, dass sie nicht aus gesunden Probanden zusammengesetzt ist, sondern aus Patienten besteht, die ebenfalls an einer Form der Alopezie, nämlich der androgenetischen Alopezie leiden.

Trotz dieser Einschränkung sind in diesem Vergleich verschiedene, vermutlich krankheitsbegünstigende Faktoren auffällig.

Hier sollte erwähnt sein, dass diese Arbeit eine retrospektive Analyse ist und damit nur zur Erstellung oder Stärkung von Hypothesen dienen kann.

Zu den auffälligen, bereits mehrfach in der Literatur beschreibenden, den LPP begünstigenden Faktoren zählen die Altersstruktur, das bevorzugte Auftreten bei Frauen, der Hauttyp I-III nach Fitzpatrick, der postmenopausale gynäkologische Status der Patientinnen in der Untergruppe der FFA sowie eine Assoziation der klassischen Form des LPP zu Hautveränderungen im Sinne eines Lichen ruber am Integument. Interessanter Weise fanden sich in der Gruppe der Patienten mit FFA, die ebenfalls der Gruppe des Lichen ruber untergeordnet wird keine Patienten mit Hautmanifestationen eines Lichen rubers. Dies wirft die Frage auf, ob die FFA eine eigene Entität ist und nicht dem Lichen ruber zuzuordnen ist. Zusätzlich zu diesen bereits beschriebenen Faktoren finden sich in dieser Arbeit bisher nicht beschriebene Häufungen von klinischen Parametern. Zum einen findet sich eine signifikant

häufigere Einnahme einer Hormonersatztherapie in der Menopause bei den Patientinnen der Charité Dermatologie mit FFA im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Zum anderen lässt der Überblick über die begleitenden Erkrankungen eine tendenzielle Häufung von Autoimmunerkrankungen vermuten (Vitiligo, Alopecia areata und Schilddrüsenerkrankungen).

Weitere signifikante Häufungen von Begleiterkrankungen, pathologischen Laborparametern oder Medikamenteneinnahmen, auch derer, die beim Lichen ruber beschriebenen sind konnten in unserem Patientenkollektiv nicht identifiziert oder bestätigt werden.

Jedoch ist die Anzahl an Schilddrüsenfunktionsstörungen (31, 3 %) in der Gruppe der Patientinnen mit FFA auffällig, die kontrovers diskutiert werden kann, da diese Anzahl mit der für Deutschland angegebenen Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bei postmenopausalen Frauen vergleichbar ist. Ob somit bei postmenopausalen Frauen ähnliche sowohl eine FFA, als auch eine Schilddrüsenfunktionsstörung begünstigende Faktoren vorliegen bleibt zu klären. Ebenso bleibt zu klären, ob eine gewisse der Schilddrüsenfunktionsstörung Art (z.B. Hashimoto Thyreoiditis) gehäuft bei den Patientinnen mit FFA vorkommt.

Die vorliegende Arbeit umfasst das größte Kollektiv an Patienten mit FFA in Deutschland. Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung soll die Entwicklung eines systemischen, standardisierten Erhebungsbogens zur zukünftigen Erfassung der Daten der Patienten mit LPP erfolgen.

Weiterhin existiert bisher keine evidenzbasierte Therapieleitlinie für den LPP. In der Haarsprechstunde der Charité Dermatologie erfolgte bislang ein evidenzbasiertes, individuell adaptiertes therapeutisches Vorgehen. Die Therapien bleiben häufig aber unbefriedigend. Deshalb sollten in Zukunft systematische therapiebezogene Daten der Patienten mit LPP erhoben werden, die dann als Informationsgrundlage für prospektive Therapiestudien und somit zur Etablierung evidenzbasierter einheitlicher Therapieschemata und neuer Therapieansätze dienen können.

7 Literaturverzeichnis

1. Blume-Peytavi U, Tosti A, Trüb R, Whiting DA: Hair Growth and Disorders, 1. Auflage; 2008. Kapitel 11, S.189-194.
2. Sterry W, Burgdorf W, Paus R : Checkliste Dermatologie, 6. Auflage; 2010. Kapitel 31, S. 518-519.
3. Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, Price VH, Shapiro J, Sinclair R, Solomon A, Sperling L, Stenn K, Whiting DA *et al*: Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48(1):103-110.
4. Assouly P, Reygagne P: Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2009, 28(1):3-10.
5. Kang H, Alzolibani AA, Otberg N, Shapiro J: Lichen planopilaris. *Dermatol Ther* 2008, 21(4):249-256.
6. Spencer LA, Hawryluk EB, English JC, 3rd: Lichen planopilaris: retrospective study and stepwise therapeutic approach. *Arch Dermatol* 2009, 145(3):333-334.
7. Tan E, Martinka M, Ball N, Shapiro J: Primary cicatricial alopecias: clinicopathology of 112 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50(1):25-32.
8. Harries MJ, Paus R: Scarring alopecia and the PPAR-gamma connection. *J Invest Dermatol* 2009, 129(5):1066-1070.
9. Karnik P, Tekeste Z, McCormick TS, Gilliam AC, Price VH, Cooper KD, Mirmirani P: Hair follicle stem cell-specific PPARgamma deletion causes scarring alopecia. *J Invest Dermatol* 2009, 129(5):1243-1257.
10. Chiang C, Sah D, Cho BK, Ochoa BE, Price VH: Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62(3):387-392.
11. Chieragato C, Zini A, Barba A, Magnanini M, Rosina P: Lichen planopilaris: report of 30 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2003, 42(5):342-345.
12. Samrao A, Chew AL, Price V: Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol* 2010, 163(6):1296-1300.
13. Cevasco NC, Bergfeld WF, Remzi BK, de Knott HR: A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: the Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2007, 57(1):47-53.
14. Doherty SD, Hsu S: A case series of 48 patients treated with thalidomide. *J Drugs Dermatol* 2008, 7(8):769-773.

15. Matta M, Kibbi AG, Khattar J, Salman SM, Zaynoun ST: Lichen planopilaris: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22(4):594-598.
16. Mehregan DA, Van Hale HM, Muller SA: Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients. *J Am Acad Dermatol* 1992, 27(6 Pt 1):935-942.
17. Kossard S: Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol* 1994, 130(6):770-774.
18. Moreno-Ramirez D, Camacho Martinez F: Frontal fibrosing alopecia: a survey in 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005, 19(6):700-705.
19. Poblet E, Jimenez F, Pascual A, Pique E: Frontal fibrosing alopecia versus lichen planopilaris: a clinicopathological study. *Int J Dermatol* 2006, 45(4):375-380.
20. Bianchi L, Paro Vidolin A, Piemonte P, Carboni I, Chimenti S: Graham Little-Piccardi-Lassueur syndrome: effective treatment with cyclosporin A. *Clin Exp Dermatol* 2001, 26(6):518-520.
21. Sterry W, Burgdorf W, Paus R: Checkliste Dermatologie. 6. Auflage; 2010. Kapitel 13, S. 235-237.
22. Altmeyer P, Hoffmann K: Basiswissen Dermatologie. 1. Auflage: 2006. Kapitel 10, S.312.
23. Chew AL, Bashir SJ, Wain EM, Fenton DA, Stefanato CM: Expanding the spectrum of frontal fibrosing alopecia: a unifying concept. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63(4):653-660.
24. Conde Fernandes I, Selores M, Machado S: Frontal fibrosing alopecia: a review of eleven patients. *Eur J Dermatol* 2011, 21(5):750-752.
25. Macdonald A, Clark C, Holmes S: Frontal fibrosing alopecia: A review of 60 cases. *J Am Acad Dermatol* 2012.
26. Cho BK, Sah D, Chwalek J, Roseborough I, Ochoa B, Chiang C, Price VH: Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62(3):393-397.
27. Rubsam K, Schroll A, Weisenseel P, Multhaup S, Ruzicka T, Prinz JC: Lichen planus and hepatitis virus infections: causal association? *J Dtsch Dermatol Ges* 2011, 9(6):464-468.
28. Kossard S, Lee MS, Wilkinson B: Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36(1):59-66.
29. Rubegni P, Mandato F, Fimiani M: Frontal Fibrosing Alopecia: Role of Dermoscopy in Differential Diagnosis. *Case Rep Dermatol* 2010, 2(1):40-45.
30. Al-Azzawi F, Palacios S: Hormonal changes during menopause. *Maturitas* 2009, 63(2):135-137.
31. Herold G: Innere Medizin. 2007. Kapitel 2, S. 207.

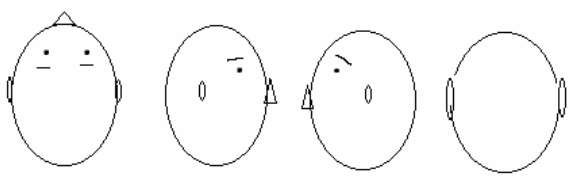
32. Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W: The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003, 13(8):803-810.
33. Schumm-Dräger PM, Feldkamp J: Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. *Prävention und Gesundheitsförderung* 2007, 2(3):153-158.
34. Völzke H, Thamm M: Epidemiologie von Schilddrüsenerkrankungen in Deutschland. *Prävention und Gesundheitsförderung* 2007, 2(3):149-152.
35. Gartner R: [Inflammatory thyroid diseases. Pathophysiology, diagnosis and therapy]. *Internist (Berl)* 2002, 43(5):635-642, 644-651; quiz 652-633.
36. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R: High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004, 150(3):363-369.
37. Tan KT, Messenger AG: Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol* 2009, 160(1):75-79.
38. Faulkner CF, Wilson NJ, Jones SK: Frontal fibrosing alopecia associated with cutaneous lichen planus in a premenopausal woman. *Australas J Dermatol* 2002, 43(1):65-67.
39. Miteva M, Aber C, Torres F, Tosti A: Frontal fibrosing alopecia occurring on scalp vitiligo: report of four cases. *Br J Dermatol* 2011, 165(2):445-447.
40. Kruger C, Schallreuter KU: A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012.
41. Tchernev G, Tronnier M: Steven Kossards postmenopausal frontal fibrosing alopecia (PFFA)--a therapeutic dilemma. *Akush Ginekol (Sofia)* 2010, 49(7):46-49.
42. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D: Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol* 2005, 152(3):466-473.
43. Al Ghamdi AS, Al Suwaidan SN, Al Sheikh OA, Al Rasheed SK, Laajam MA: Lichen planus exacerbation by interferon-alpha-2A for chronic viral hepatitis C. *Saudi J Gastroenterol* 2000, 6(3):161-162.
44. Areias J, Velho GC, Cerqueira R, Barbedo C, Amaral B, Sanches M, Massa A, Saraiva AM: Lichen planus and chronic hepatitis C: exacerbation of the lichen under interferon-alpha-2a therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996, 8(8):825-828.
45. Barreca T, Corsini G, Franceschini R, Gambini C, Garibaldi A, Rolandi E: Lichen planus induced by interferon-alpha-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995, 7(4):367-368.
46. Guijarro Guijarro B, Lopez Sanchez AF, Hernandez Vallejo G: Presence of lichen planus during a course of interferon alpha-2a therapy for a viral chronic C hepatitis. *Med Oral* 2001, 6(5):358-363.
47. Nagao Y, Sata M, Ide T, Suzuki H, Tanikawa K, Itoh K, Kameyama T: Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 1996, 26(12):1171-1174.

48. Nunez M, Miralles ES, de las Heras ME, Ledo A: Appearance of oral erosive lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *J Dermatol* 1995, 22(6):461-462.
49. Papini M, Bruni PL, Bettacchi A, Liberati F: Sudden onset of oral ulcerative lichen in a patient with chronic hepatitis C on treatment with alfa-interferon. *Int J Dermatol* 1994, 33(3):221-222.
50. Perreard M, Constant T, Monges D, Djaghri N, Angeli-Besson C, Gerolami A: [Mucocutaneous lichen planus induced by a second treatment with high-dose interferon-alpha in a patient with chronic viral hepatitis C]. *Gastroenterol Clin Biol* 1994, 18(11):1051.
51. Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A, Holtermuller KH: Exacerbation of lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 1993, 104(3):903-905.
52. Sassigneux P, Michel P, Joly P, Colin R: Eruptive mucocutaneous lichen planus during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha. *Gastroenterol Clin Biol* 1993, 17(10):764.
53. Varela P, Areias J, Mota F, Canelhas A, Sanches M: Oral lichen planus induced by interferon-alpha-N1 in a patient with hepatitis C. *Int J Dermatol* 2000, 39(3):239-240.
54. Doutre MS, Beylot C, Couzigou P, Long P, Royer P, Beylot J: Lichen planus and virus C hepatitis: disappearance of the lichen under interferon alfa therapy. *Dermatology* 1992, 184(3):229.
55. Lapidoth M, Arber N, Ben-Amitai D, Hagler J: Successful interferon treatment for lichen planus associated with chronic active hepatitis due to hepatitis C virus infection. *Acta Derm Venereol* 1997, 77(2):171-172.
56. Nagao Y, Sata M, Suzuki H, Kameyama T, Ueno T: Histological improvement of oral Lichen planus in patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *Gastroenterology* 1999, 117(1):283-284.
57. Tucker SC, Coulson IH: Lichen planus is not associated with hepatitis C virus infection in patients from north west England. *Acta Derm Venereol* 1999, 79(5):378-379.
58. van der Meij EH, van der Waal I: Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: a report from The Netherlands. *J Oral Pathol Med* 2000, 29(6):255-258.
59. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, Itoh K, Kameyama T: Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest* 1995, 25(12):910-914.
60. Amer MA, El-Harras M, Attwa E, Raslan S: Lichen planus and hepatitis C virus prevalence and clinical presentation in Egypt. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007, 21(9):1259-1260.
61. Imhof M, Popal H, Lee JH, Zeuzem S, Milbradt R: Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology* 1997, 195(1):1-5.

62. Siponen M, Huuskonen L, Laara E, Salo T: Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010, 110(3):319-324.
63. Kragelund C, Thomsen CE, Bardow A, Pedersen AM, Nauntofte B, Reibel J, Torpet LA: Oral lichen planus and intake of drugs metabolized by polymorphic cytochrome P450 enzymes. *Oral Dis* 2003, 9(4):177-187.
64. Dreiherr J, Shapiro J, Cohen AD: Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *Br J Dermatol* 2009, 161(3):626-629.
65. Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A: Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009, 38(1):48-54.
66. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Garcia-Mellado V, Cutando A, Naranjo-Sintes R: Lipid levels in patients with lichen planus: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25(12):1398-1401.
67. Noel B: Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007, 21(1):17-24.
68. Stoebner PE, Michot C, Ligeron C, Durand L, Meynadier J, Meunier L: [Simvastatin-induced lichen planus pemphigoides]. *Ann Dermatol Venereol* 2003, 130(2 Pt 1):187-190.
69. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Mellado VG, Naranjo-Sintes R: Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med* 2011, 124(6):543-548.
70. Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ: Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Med Oral* 2002, 7(2):121-129.
71. Rallis E, Gregoriou S, Christofidou E, Rigopoulos D: Frontal fibrosing alopecia: to treat or not to treat? *J Cutan Med Surg* 2010, 14(4):161-166.
72. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M: Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006, 298(7):321-328.
73. Grimes D.A. ea: Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002(359):341-345.

8 Anhang

8.1 Dokumentationsbogen für Patienten mit LPP

Datum Datenerhebung	
Diagnose	LPP <input type="checkbox"/> FFA <input type="checkbox"/> Graham.Little-Picardi-Syndrom <input type="checkbox"/>
Geschlecht	
Geburtsdatum	
Alter bei Erstauftreten	
Hauttyp nach Fitzpatrick	I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> VI <input type="checkbox"/>
Datum 1. Vorstellung Charité	
Befundausdehnung	
(bitte einzeichnen)	
Foto	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Canfield® <input type="checkbox"/>
LPPAI Score nach Chiang et al.	
Aktivität der Erkrankung (progredient, stabil, ohne Aktivität)	
Körperbehaarung vermindert oder fehlend?	Augenbrauen <input type="checkbox"/> Axillen <input type="checkbox"/> Schambehaarung <input type="checkbox"/> Bartbehaarung <input type="checkbox"/> restl. Körper <input type="checkbox"/>
Haut- oder / und Schleimhautveränderungen	Lichenoide Hautveränderungen <input type="checkbox"/> Lichenoide Schleimhautveränderungen <input type="checkbox"/> Vitiligo <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> :
Therapie	Topische Steroide: Klasse: Dauer: Systemische Therapie: Dauer: Systemische Therapie: Dauer:
Labor	ANA: BB: Krea: TSH: Leber: Sonstige (weitere Schilddrüsenwerte, Blutfette, Blutzucker, Andere):
Begleitmedikation	Hormonersatztherapie <input type="checkbox"/> seit wann oder Dauer: Hormonelle Kontrazeptiva <input type="checkbox"/> seit wann oder Dauer: Statine <input type="checkbox"/> spezifizieren: seit wann oder Dauer: Andere <input type="checkbox"/> spezifizieren: seit wann oder Dauer:
Begleiterkrankungen	Schilddrüsenerkrankung <input type="checkbox"/> spezifizieren: Seit wann oder Dauer: Dyslipidämie <input type="checkbox"/> spezifizieren: seit wann oder Dauer: Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Typ1 <input type="checkbox"/> Typ2 <input type="checkbox"/> Seit wann: Koronare Herzkrankheit <input type="checkbox"/> Seit wann oder Dauer: Andere <input type="checkbox"/> spezifizieren: seit wann oder Dauer:
Sonstige Auffälligkeiten	
Gynäkologischer Status	Menopause <input type="checkbox"/> seit: Postmenopause <input type="checkbox"/> seit: Regelmäßige Zyklen <input type="checkbox"/> Unregelmäßige Zyklen <input type="checkbox"/>
Histologisches Gutachten	Nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Histo Nr. in domo <input type="checkbox"/>
Rauchen / Alkohol	

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnose.....	19
Tabelle 2: Geschlechterverteilung LPP gesamt.....	19
Tabelle 3: Altersverteilung klassischer LPP vs. FFA.....	20
Tabelle 4: Hauttyp der Patienten mit LPP.....	20
Tabelle 5: Gynäkologischer Status LPP.....	21
Tabelle 6: Chi-Quadrat-Tests gynäkologischer Status LPP.....	22
Tabelle 7: Augenbrauen LPP.....	22
Tabelle 8: Achsel- und Schambehaarung LPP.....	23
Tabelle 9: Diagnosesicherung LPP.....	23
Tabelle 10: Neuvorstellungen in der Haarsprechstunde der Charité.....	24
Tabelle 11: Begleitende Erkrankungen (klassischer LPP und FFA).....	25
Tabelle 12: Begleitende Medikamenteneinnahmen (klassischer LPP und FFA).....	26
Tabelle 13: Geschlechterverteilung Kontrollgruppe.....	27
Tabelle 14: Alter Kontrollgruppe.....	27
Tabelle 15: Hauttyp Kontrollgruppe.....	27
Tabelle 16: Gynäkologischer Status Kontrollgruppe.....	28
Tabelle 17: Augenbrauen Kontrollgruppe.....	28
Tabelle 18: Achsel- und Schambehaarung Kontrollgruppe.....	28
Tabelle 19: Begleitende Erkrankungen (Kontrollgruppe).....	29
Tabelle 20: Begleitende Medikamenteneinnahmen Kontrollgruppe.....	30
Tabelle 21: Kruskal-Wallis-Test zur Altersverteilung (klassischer LPP, FFA und Kontrollgruppe).....	31
Tabelle 22: Chi-Quadrat-Tests zur Geschlechterverteilung.....	32
Tabelle 23: Chi-Quadrat-Tests Hauttyp.....	32
Tabelle 24: Chi-Quadrat-Tests gynäkologischer Status LPP Gruppen und Kontrollgruppe..	33
Tabelle 25: Chi-Quadrat-Test Augenbrauen.....	34
Tabelle 26: Chi-Quadrat-Tests Achsel- und Schambehaarung.....	35
Tabelle 27: Begleitende Erkrankungen.....	36
Tabelle 28: Begleitende Medikamenteneinnahmen.....	38
Tabelle 29: Therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit LPP in der Charité Dermatologie.....	40

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht LPP Befund hochoccipital.....	6
Abbildung 2: Vergrößerung aktiv entzündliche Areale.....	6
Abbildung 3: Vergrößerung aktiv entzündliche Haarfollikel.....	6
Abbildung 4: Typischer klinischer Befund bei FFA mit zurückgewichener Stirnhaargrenze und Rarefizierung der Augenbrauen.....	7
Abbildung 5: Diffuser Befund bei LPP im Scheitelbereich hochparietal	41
Abbildung 6: Vergrößerung diffuser LPP Befund im Scheitelbereich hochparietal	41
Abbildung 7: Stirnhaargrenze frontal.....	43
Abbildung 8: Stirnhaargrenze links temporal.....	43

8.4 Abkürzungsverzeichnis

ACE:	Angiotensin-konvertierendes Enzym
AGA:	androgenetische Alopezie
ANA:	antinukleärer Antikörper
ASS:	Acetylsalicylsäure
AT1:	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
BB:	Blutbild
BSG:	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CBB:	Campus Berlin-Buch
CBF:	Campus Benjamin Franklin
CCM:	Campus Charité Mitte
CD:	Cluster of Differentiation; Unterscheidungsgruppen
COPD:	chronic obstructive pulmonary disease; Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CUB:	Charité-Universitätsmedizin Berlin
CVK:	Campus Virchow-Klinikum
al:	alii; andere
Exelltable:	Microsoft Office 2000 EXELL Tabelle
FFA:	Frontal fibrosierende Alopezie
GLPS:	Graham-Little-Piccardi-Syndrom
Hauttyp:	Hauttyp nach Fitzpatrick
HDL:	Lipoprotein hoher Dichte
HET:	Hormonersatztherapie
HLA DR:	Humanes Leukozyten-Antigen (DR: Genort auf Chromosom 6)
i.c.:	intracutan
ICD:	international Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IFN- γ :	Interferon-gamma
KHK:	Koronare Herzkrankheit
Ki-67:	Antigen (Protein) Ki-67 (Ki: Kiel)
klass:	klassischer
LDL:	Lipoprotein niederer Dichte
LP:	Lichen ruber
LPP:	Lichen planopilaris
LPPAI:	LPP Activity Index; LPP Aktivitätsindex

L-Thyroxin:	Levothyroxin
MDE-AMB M-DERMA:	Mobile Data Entry, Hochschulambulanz CCM Dermatologie
MeSH:	Medical Subject Headings; Stichwortsuche
MTX:	Methotrexat
PCOS:	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PPAR-gamma:	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PUVA:	Psoralen plus UV-A Licht
SOP:	Standard Operating Procedure; Standardvorgehensweise
TH1:	Typ1-T-Helferzellen
TNF:	Tumornekrosefaktor
TSH:	Thyreoida-stimulierendes Hormon
vs:	versus

8.5 Lebenslauf

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

8.6 Publikationsliste

1. Johanna Meinhard, Kathrin Hillmann, Natalie Garcia Bartels, Ozlem Dicle, Ulrike Blume-Peytavi. Lichen planopilaris; our experience on evaluation, demographic and clinical features between 2009 and 2011 at the Competence Center for Hair and Hair diseases, Charité Universitätsmedizin Berlin. Posterpräsentation, 15th Annual Meeting der European Hair Research Society. Jerusalem, Israel. Int J Trichology. 2011 July; 3(Suppl1): S35–S50. Sub-article 18.
2. Johanna Meinhard, Andrea Stroux, Ulrike Blume-Peytavi. Lichen planopilaris: Epidemiologie und Prävalenz der Subtypen: Erhebungen an 104 Patienten, J Dtsch Dermatol Ges 2012; in Vorbereitung.

8.7 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, ehemaliger Direktor und Prof. Dr. med. Dr. h. c. Torsten Zuberbier, geschäftsführender Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, dass ich die Daten aus den Patientenakten der Klinik für diese Dissertationsschrift nutzen und auswerten durfte.

Frau Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi möchte ich für die freundliche Überlassung des interessanten Themas danken. Ich verdanke ihr darüber hinaus, nicht nur aufgrund Ihrer großen Kompetenz im Gebiet der Haar- und Kopfhautdermatosen, unzählbare anregende und klärende Diskussionen. Weiterhin danke ich Ihr für Ihre hilfreiche Unterstützung bei großen und kleinen Problemen sowie für das durch sie geschaffene gleichermaßen motivierende und fördernde Arbeitsklima in Ihrer Arbeitsgruppe.

Für die umfangreiche Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich ganz besonders bei Frau Dipl. Math. Andrea Stroux vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité Campus Benjamin Franklin.

Weiterhin danke ich Frau Priv. Doz. Dr. med. Natalie Garcia Bartels und Herrn Priv. Doz. Dr. rer. cur. Jan Kottner für die aus vielen Gesprächen entstandenen wertvollen Impulse und Anregungen zur Datenerhebung und Auswertung dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. Ramin Safaei Rad danke für jedes ermunternde Wort, jeden stilistischen Rat und nicht zu vergessen, für den wertvollen fachlichen Austausch.

Zudem danke ich ganz besonders Frau Anika Giersch dafür, dass sie mir geholfen hat, die archivierten Akten aufzufinden.

Mein ganz persönlicher Dank gilt Elke, Susanne, Ali und Maxim dafür, dass sie mir zu ruhigen Stunden zum Denken und Schreiben verholfen haben.

Danke Jolanda, dass Du mich hast schreiben lassen.

8.8 Erklärung

Ich, Johanna Donata Meinhard, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Epidemiologie und Pathogenese des Lichen planopilaris in der Hautklinik der Charité Berlin“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift