

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

DISSERTATION

**Moderne Untersuchungsmethoden zur Evaluation  
von Haarausfall und Alopezie bei Frauen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rima Nuwayhid

aus Leipzig

Datum der Promotion: 16.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

	2
Zusammenfassung der Publikationspromotion	1
Titel	1
Autor	1
Abstract	1
Title	2
Author	2
Abstract	2
1. Einleitung	4
2. Methodik	6
2.1. Quantitative Veränderungen des Haarwachstums unter antineoplastischer Therapie	6
2.2. Trichodynie unter antineoplastischer Therapie	9
2.3. Genotypisierung von vier AGA-Suszeptibilitätsloci bei FPHL	10
2.4. Publikation	10
3. Ergebnisse	11
3.1. Quantitative Veränderungen des Haarwachstums unter antineoplastischer Therapie	11
3.2. Trichodynie unter antineoplastischer Therapie	12
3.3. Genotypisierung von vier AGA-Suszeptibilitätsloci bei FPHL	13
4. Diskussion	13
4.1. Quantitative Veränderungen des Haarwachstums unter antineoplastischer Therapie	13
4.2. Trichodynie unter antineoplastischer Therapie	16
4.3. Genotypisierung von vier AGA-Suszeptibilitätsloci bei FPHL	17
Literaturverzeichnis	19
Abbildungsverzeichnis	21
Abkürzungsverzeichnis	22
Eidesstattliche Versicherung	23
Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	24
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	26
Lebenslauf	50
Publikationsliste	51
Danksagung	53

# Zusammenfassung der Publikationspromotion

## Titel

Moderne Untersuchungsmethoden zur Evaluation von Haarausfall und Alopezie bei Frauen

## Autor

Rima Nuwayhid

## Abstract

**Einleitung** Haarausfall wird häufig während einer antineoplastischen Therapie bei Frauen mit Mammakarzinom beobachtet. Trotz starker psychischer Belastung der betroffenen Patientinnen wurden der Verlauf der Chemotherapie-induzierten Alopezie (CIA) und die Auswirkungen von Tamoxifen auf das Haarwachstum bislang nicht mittels objektiver, trichologischer Methoden untersucht.

Haarausfall kann von Missempfindung an den Haaren, der Trichodynie (TD), begleitet werden, hierzu existieren bislang keine systematischen Untersuchungen.

Obwohl Female pattern hair loss (FPHL) die häufigste Ursache für Haarausfall bei Frauen ist, wird seine Ätiopathogenese kontrovers diskutiert. Daher ist es sinnvoll, anhand genetischer Analysen Hinweise auf gemeinsame Ursachen des FPHL und der androgenetische Alopezie (AGA) des Mannes nachzugehen.

In dieser Arbeit sollten unter Verwendung objektiver, moderner Methoden trichologische Parameter evaluiert werden, um neue Erkenntnisse zu klinischem Verlauf und Pathogenese spezifischer Haarausfallerkrankungen zu erlangen.

**Methodik** Im Rahmen einer klinischen Studie zu CIA und TD wurden 34 Brustkrebspatientinnen evaluiert, welche adjuvant mit Chemotherapeutika (n = 17) oder Tamoxifen (n = 17) therapiert wurden. In beiden Gruppen wurden trichologische Parameter während und nach der Therapie mittels standardisiertem, automatisiertem Fototrichogramm erhoben. Die Probandinnen führten parallel ein zur Erfassung von TD entwickeltes Tagebuch.

In einer weiteren Studie wurden Blutproben von insgesamt 585 FPHL-Patientinnen mit 679 gesunden Kontrollen verglichen, um eine Genotypisierung von vier Suszeptibilitätsloci vorzunehmen, deren Beteiligung an der AGA des Mannes bekannt ist.

**Ergebnisse** Bei den Chemotherapiepatientinnen konnte zunächst ein Absinken der Anagenhaarrate und Haardichte auf ein Minimum nach sechs Wochen beobachtet werden, gefolgt von einem Anstieg nach Therapieende bis auf die Ausgangswerte, oder sogar höher. Die Telogenhaarraten verhielten sich gegenläufig. Die trichologischen Parameter der Tamoxifenpatientinnen hingegen blieben stabil.

Alle Chemotherapiepatientinnen berichteten über eine TD von minimaler bis maximaler Intensität, 87% zusätzlich von Kopfhautpruritus. Unter den Tamoxifenpatientinnen erlebten 12% TD und Pruritus, 12% nur Pruritus und 7% ausschließlich TD.

Im Rahmen der Genotypisierung zeigte keine der genotypisierten Varianten der vier AGA-Suszeptibilitätsloci eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von FPHL.

**Schlussfolgerungen** Bedingt durch ein anagenes Effluvium mit partieller Anagen-Telogen-Konversion erreicht der diffuse Haarausfall bei CIA nach sechs Wochen ein Maximum. Drei Monate nach Therapieende erholen sich die trichologischen Parameter auf das Ausgangsniveau. Eine relevante Beeinflussung des Haarwachstums durch Tamoxifen konnte nicht beobachtet werden. TD tritt bei CIA signifikant häufiger und intensiver auf als unter Tamoxifentherapie. Die untersuchten genetischen Varianten der AGA-Suszeptibilitätsloci stehen in keinem Zusammenhang mit der Entstehung von FPHL.

## **Title**

Modern trichological methods for the evaluation of hair loss and alopecia in women

## **Author**

Rima Nuwayhid

## **Abstract**

**Introduction** Hair loss often occurs in women with breast cancer undergoing antineoplastic therapy. Despite the heavy psychological burden, the course of chemotherapy-induced alopecia (CIA) and the effects of Tamoxifen on hair growth have not yet been quantified using objective, trichological methods. Only few case reports exist on hair loss in patients under hormonal breast cancer treatment with tamoxifen, there is a lack of quantitative investigations using reproducible methods.

Hair loss can be accompanied by distressing hair sensations, referred to as trichodynia (TD). Presently, no systematic investigative approaches towards TD exist.

Although female pattern hair loss (FPHL) is the most common cause of hair loss in women, its pathogenesis is still discussed controversially. Indications for common genetic causes for FPHL and male androgenetic alopecia (AGA) exist and are to be investigated by genetic analysis.

In order to gain more insight on clinical course and pathogenesis of certain hair loss diseases, modern, objective methods were applied to evaluate trichological parameters.

**Methods** During a clinical trial on CIA and TD 34 female breast cancer patients receiving either chemotherapy (n = 17) or tamoxifen (n = 17) after surgery were included. In both groups trichological parameters were collected during and after therapy using the standardised, automated phototrichogram. Simultaneously, participants completed a diary especially developed for collecting data on TD. In a further study blood samples were collected from a total of 585 FPHL patients and compared to 679 healthy controls to genotype four susceptibility loci known to contribute to male AGA.

**Results** In chemotherapy patients initially a decrease of anagen hair rate and hair density to a minimum was observed after six weeks, followed by an increase after therapy cessation, reaching baseline or even higher values. Telogen hair rates developed contrarily. In contrast, trichological parameters in patients receiving tamoxifen remained stable.

All chemotherapy patients reported TD varying from minimal to maximal intensity, 87% additionally experienced scalp pruritus. Among patients receiving tamoxifen 12% reported TD and pruritus, 12% solely pruritus and 7% exclusively TD.

In the genetic analysis, none of the genotyped variants of the four AGA susceptibility loci showed a significant association with the occurrence of FPHL.

**Conclusion** The diffuse hair loss in CIA reached a peak after six weeks due to an anagen effluvium with a partial anagen to telogen conversion. Three months after therapy cessation the trichological parameters had recovered to baseline values. No relevant impact on hair growth was observed under tamoxifen therapy.

TD occurred significantly more often and intense in patients with CIA compared to those receiving tamoxifen.

The examined genetic variants of four AGA susceptibility loci are not associated with the development of FPHL.

## 1. Einleitung

Beim Menschen ist im Rahmen des Haarzyklus der Verlust von bis zu 100 Kopfhaaren pro Tag physiologisch.<sup>1</sup> Eine Störung des Haarwachstums durch exogene oder endogene Faktoren kann zu Haarausfall, dem sog. Effluvium, führen. Hierbei besteht ein Ungleichgewicht zwischen nachwachsenden (anagen) und ausfallenden (telogen) Haaren, sodass eine sichtbare Haardichteminderung (Alopezie) resultieren kann.<sup>1</sup>

Die klinische Diagnostik des Haarausfalls erfolgt zunächst mittels Inspektion, manueller Methoden (Zupftest) und Dermatoskopie.<sup>1</sup> Für die Einteilung des Musters und des Schweregrads der Alopezie stehen verschiedene Skalen zur Verfügung.<sup>2</sup> Diese Methoden lassen jedoch lediglich eine grobe, subjektive Einschätzung des Haarausfalls und der Alopezie zu.

Die möglichen Ursachen von Haarausfall und Alopezie sind vielfältig.<sup>1,3</sup> Allerdings wurde das breite Spektrum der Alopezien bisher nur in wenigen Studien mittels standardisierter, reproduzierbarer trichologischer Methoden untersucht. Diese dienen der Quantifizierung des Haarausfalls und seiner objektiven Charakterisierung in Typ, Muster und Ausmaß. Damit tragen sie zur Verbesserung der Diagnostik und letztlich auch zur evidenzbasierten Evaluation von therapeutischen Effekten bei Haarerkrankungen bei. Zusätzlich können genetische Analysen zu einem besseren Verständnis der Pathogenese und zur Klassifizierung von Haarerkrankungen herangezogen werden, um so erste Ansätze für neue therapeutische Optionen zu eruieren.

Die Einteilung von Haarerkrankungen kann gemäß ihrer Pathogenese in erworbene und genetisch bedingte erfolgen.<sup>1,4</sup> Basierend auf dieser Einteilung erschien es im Rahmen dieser Promotionsarbeit sinnvoll, typische Modellerkrankungen für erworbenen und genetisch bedingten Haarausfall mittels moderner trichologischer Methoden zu untersuchen.

Eine typische Modellerkrankung für erworbenen Haarausfall stellt das Chemotherapie-induzierte Effluvium dar. Nach Beginn einer antineoplastischen Therapie, zum Beispiel bei Mammakarzinom (Mamma-Ca), ist durch die Gabe bestimmter Zytostatika mit hoher Wahrscheinlichkeit ein erworbenes Effluvium mit resultierender Alopezie zu erwarten.<sup>5,6</sup> Daher wurden im Rahmen einer ersten klinischen Studie Patientinnen unter antineoplastischer Therapie bei Mamma-Ca untersucht. In bis dato publizierten Untersuchungen konnte kein klarer Konsens über den quantitativen und zeitlichen Verlauf der Chemotherapie-induzierten Alopezie (CIA) im Rahmen antineoplastischer Therapie beim Mamma-Ca gezogen werden. Zudem bestand Unklarheit darüber, ob es sich bei CIA um ein Effluvium vom anagenen oder telogenen Typ unter adjuvant-zytostatischer Therapie

handelt.<sup>5,7</sup> Die genaue Kenntnis des quantitativen und zeitlichen Verlaufs sowie der Art des Effluvium sind jedoch Voraussetzungen für eine fundierte Patientenaufklärung und für die Definition therapeutischer Fenster sowie perspektivisch für die Entwicklung von Therapieansätzen.

In der systemischen Therapie des Hormonrezeptor-exprimierenden Mamma-Ca ist Tamoxifen als selektiver Östrogenrezeptormodulator das am häufigsten verschriebene endokrine Medikament.<sup>8</sup> In der Literatur wurde über ein mögliches Auftreten von Haarausfall im Zusammenhang mit der Einnahme von Tamoxifen bislang lediglich kasuistisch berichtet.<sup>9-11</sup> Unklar war, ob Tamoxifen tatsächlich ein Effluvium auslöst und ob es durch seinen kompetitiven Östrogen-Rezeptor-Antagonismus möglicherweise ein Effluvium ähnlich der androgenetischen Alopezie bedingt.<sup>9,12</sup> Ziel der ersten Publikation war es daher, die Art, Dauer und Intensität des Haarausfalls unter adjuvant-zytostatischer Therapie quantitativ darzustellen. Zugleich sollte ein objektiver Vergleich zu den Auswirkungen einer Tamoxifentherapie auf das Haarwachstum vorgenommen werden. Hierfür wurde die nicht-invasive Messung mittels automatisiertem Fototrichogramm (TrichoScan<sup>®</sup>, TS) gewählt, welche eine moderne, objektive Methode zur standardisierten Quantifizierung trichologischer Parameter darstellt.<sup>13,14</sup>

Neben der häufigen Beeinflussung des Haarwachstums, die je nach Intensität in einer CIA unterschiedlichen Ausmaßes resultiert, kann es bei Patientinnen im Rahmen des Haarausfalls zum Auftreten schmerzhafter Missempfindungen der Haare kommen, welche als Trichodynie (TD) bezeichnet werden.<sup>15-17</sup> Obwohl 20 – 40% der Patienten mit Effluvium zusätzlich unter TD leiden, existieren hierzu bislang keine objektiven Untersuchungen.<sup>18,19</sup> Die Einschätzung der TD durch den Arzt ist erschwert, da es keine systematischen Ansatzpunkte gibt, um TD zu quantifizieren und charakterisieren. Beschrieben wurde TD hauptsächlich im Zusammenhang mit einem erworbenen Effluvium oder androgenetischer Alopezie.<sup>15,17,20</sup> Bei Patientinnen mit CIA, bei denen ein Effluvium mittels trichologischer Methodik gesichert und quantifiziert wurde, sollten unter Anwendung eines hierfür entwickelten Trichodynie-Tagebuchs erstmals der Verlauf und die Charakteristika der TD eruiert und in einer zweiten Publikation diskutiert werden.<sup>21,22</sup>

Die häufigste Ursache für eine Alopezie bei Frauen ist die androgenetische Alopezie (AGA), welche auch als „female pattern hair loss“ (FPHL) bezeichnet wird.<sup>2</sup> Umfangreiche Untersuchungen zum FPHL wurden bereits durchgeführt um Muster, Art und Intensität des Haarausfalls genauer zu beschreiben, weshalb sie als Modellerkrankung für genetisch

bedingten Haarausfall und Alopezie dienen kann.<sup>2</sup> Da die Pathogenese dieser langsam voranschreitenden, schubweise verlaufenden Haardichteminderung bislang nur unvollständig geklärt ist, beschränken sich die therapeutischen Möglichkeiten bei Frauen auf die topische Anwendung von 2%-iger Minoxidillösung oder Alfatradiol.<sup>2</sup> Während dieser topischen Therapie kann es bei einem Teil der Anwenderinnen zur Verbesserung der Haardichte kommen, dieser Effekt endet allerdings nach Absetzen der Therapie.<sup>2</sup> Für beide Therapieansätze ist der genaue Wirkmechanismus im Rahmen der Signalkaskade des FPHL noch nicht hinreichend aufgeklärt.<sup>2</sup> Daher erscheinen genetische Untersuchungen zum besseren Verständnis der Pathogenese des FPHL essenziell, um neue, nachhaltige Therapieansätze zu entwickeln. Bisherige Studien zu FPHL weisen auf Gemeinsamkeiten im Rahmen der Pathogenese der AGA des Mannes und der Frau hin.<sup>23–26</sup> In einer aktuellen Studie wurden bei betroffenen Männern vier neue, genomweit signifikante Suszeptibilitätsloci für AGA auf den Chromosomen 2q35, 5q33.3, 12p12.1 und 3q25.1 identifiziert.<sup>27</sup> Chromosomale Regionen auf 2q35 und 12p12.1 kodieren für Proteine, die im Wingless-Int-1-Signalweg (Wnt) eine Rolle spielen. Diese unter den Metazoa stark konservierte Signaltransduktionskaskade zur zellulären Interaktion ist bekanntermaßen auch für den Haarzyklus von Bedeutung.<sup>28–30</sup> Unter Annahme gemeinsamer genetischer Ursachen für androgenetische Alopezien bei Männern und Frauen, sowie einer möglichen Beteiligung des Wnt-Signalwegs, war es Ziel der genetischen Untersuchung im Rahmen der dritten Publikation, eine Assoziation der neu identifizierten Suszeptibilitätsloci mit FPHL zu untersuchen.

## **2. Methodik**

Die hier vorgestellten Studien wurden von den jeweils zuständigen Ethikkommissionen genehmigt und in Übereinstimmung mit den ICH-GCP Leitlinien und der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

### **2.1. Quantitative Veränderungen des Haarwachstums unter antineoplastischer Therapie**

#### **2.1.1. Studiendesign und Probanden**

Für diese monozentrische, prospektive, Investigator-initiierte Kohortenstudie wurden 34 Frauen mit Mamma-Ca rekrutiert, welche leitliniengerecht adjuvant entweder eine Chemotherapie (Gruppe C, n = 17) oder eine endokrine Therapie mit Tamoxifen (Gruppe T, n = 17) erhielten.<sup>21</sup>



Die Therapieentscheidung und damit Zuweisung in eine der beiden Gruppen wurde gemeinsam von Patientinnen und behandelnden Gynäkologen bzw. Onkologen nach individueller Falldiskussion in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gefällt.

Die Patientinnen der Gruppe C wurden einmal vor (Woche 0, W0), zweimal während (W3, W6) und zweimal nach Abschluss der Chemotherapie (W18, W28) untersucht. Differierte die Dauer der Chemotherapie von den geplanten 16 Wochen, so wurden die beiden letzten Studienvisiten so terminiert, dass sie zwei und zwölf Wochen nach Beendigung der Therapie lagen. Bei den Patientinnen der Gruppe T, welche Tamoxifen kontinuierlich einnahmen, wurden die Visiten zu korrespondierenden Zeitpunkten durchgeführt. Zu jeder Visite wurden, neben aktueller Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung von Kopfhaut und Haar, ein automatisiertes Fototrichogramm mittels TS sowie eine Übersichtsfotografie des Kopfes angefertigt.

## **2.1.2. Material und Methoden**

### **Automatisiertes Fototrichogramm**

Zur Erfassung der trichologischen Parameter Haarzahl mit Unterscheidung in Vellus- und Terminalhaare, sowie die Anzahl der anagenen und telogenen Haare, wurde ein automatisiertes Fototrichogramm (TrichoScan<sup>®</sup>) durchgeführt. Dieses kombiniert Epilumineszenzmikroskopie mit digital automatisierter Bildanalyse.<sup>13,14</sup> Dazu wird Kopfhaut rasiert und drei Tage später eine videomikroskopische Nahaufnahme dieses Bereichs vorgenommen. Anschließend erfolgt die Auswertung mittels einer speziell entwickelten TS-Software (siehe (s.) Abbildung (Abb. I, Seite (S.) 8), welche die Berechnung von Gesamthaar-, Anagenhaar- und Telogenhaardichte pro Quadratzentimeter erlaubt.<sup>13</sup>

Um ein eventuell auftretendes Muster des Effluvium zu erkennen, wurden stets zwei definierte Areale, jeweils frontal und okzipital, untersucht.<sup>21</sup> Der zu analysierende Bereich wird durch die Software umrandet. Basierend auf der Länge des einzelnen, nachgewachsenen Haares erfolgt eine automatisierte Zuordnung zu einem Haarzyklusstadium mit entsprechender farbiger Markierung: Anagenhaar grün, Telogenhaar rot, angeschnittene Haare im Randbereich gelb.<sup>13</sup>

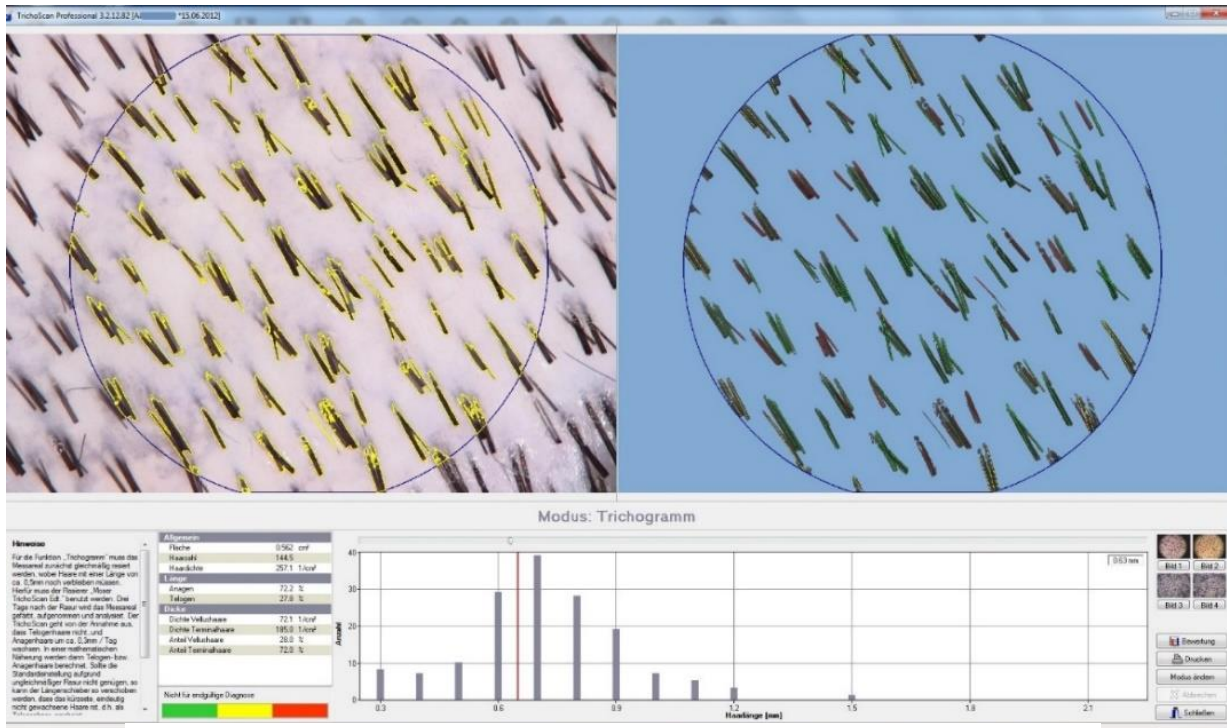


Abb. I: Screenshot einer Bildanalyse mittels TrichoScan®-Software 2.0

## Standardisierte Übersichtsfotografie

Um Veränderungen der Haare unter antineoplastischer Therapie in Bezug auf Volumen, Länge, Farbe und Textur auch visuell nachvollziehen zu können, wurde bei jeder Studienvsiste unter standardisierten Bedingungen eine Übersichtsaufnahme des Kopfes angefertigt.

### 2.1.3. Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik umfasste absolute und relative Häufigkeiten zur Deskription kategorialer Variablen sowie Mittelwerte und Streuungsparameter zur Deskription quantitativer Variablen. Zur statistisch korrekten Visualisierung des Effekts von Chemotherapie und Tamoxifen auf Telogen- und Anagenhaarraten sowie Haardichte wurden Boxplots (s. Publikation) erstellt, zur orientierenden Darstellung Liniendiagramme (s. Abb. III, S. 9, sowie Abb. IV, S. 12). Um die Signifikanz von Unterschieden zwischen den Untersuchungszeitpunkten und den Probandengruppen zu untersuchen, wurden der WILCOXON-Vorzeichen-Rang-Test (für Vergleiche innerhalb der Probandengruppen) und der MANN-WHITNEY-U-Test (für Vergleiche zwischen den Probandengruppen) angewendet. Ausschließlich p-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Es wurde keine BONFERRONI-Korrektur durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS 21.

## 2.2. Trichodynie unter antineoplastischer Therapie

### 2.2.1. Studiendesign und Probanden

Um das Auftreten einer TD im Zusammenhang mit Haarausfall zu untersuchen, wurden die Probandinnen der Gruppen C und T im Rahmen der unter 2.1.1 beschriebenen Studie in Bezug auf mögliche Missempfindungen der Haare evaluiert. Hierfür wurde ein Trichodynie-Tagebuch entwickelt, welches alle Patientinnen beider Gruppen vor Therapiebeginn erhielten. Nach ausführlicher Einweisung in die Nutzung sollten auftretende Missempfindungen im Bereich von Haaren und Kopfhaut täglich dokumentiert werden. Das Tagebuch sollte bis zum Ende der Studie geführt werden, also bis 28 Wochen nach Therapiebeginn.

### 2.2.2. Material und Methoden

#### Trichodynie-Tagebuch

Zur Erfassung der subjektiv wahrgenommenen Trichodynie wurde ein spezielles Tagebuch zur Dokumentation der Symptome an Haaren und Kopfhaut während der antineoplastischen Therapie entwickelt (s. Abb. II, S. 9). Es basiert auf dem Hairdex und dem etablierten Schmerzevaluationstool short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ).<sup>31,32</sup> Hierin wurden Datum und Dauer der Empfindung, ihre Intensität auf einer kombinierten numerischen und visuellen Analogskala, ihre Abhängigkeit von Berührung sowie ihr Charakter aus einer Vorgabe von acht Adjektiven oder in einem Freitextfeld mittels eigener Adjektive erfasst. Die Patientinnen sollten eine eindeutige Abgrenzung zu Pruritus an der Kopfhaut vornehmen.

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

Montag der: . . .

**Stärke:** 

**Art der Missempfindung:**

Bei Berührung:  der Kopfhaut  
 des Haares  ohne Berührung

juckend  brennend  pochend  drückend  
 reißend  stechend  ziehend  dumpf  bohrend

**Abb. II:** Auszug aus dem Trichodynie-Tagebuch zur qualitativen und quantitativen Beschreibung der Empfindungen an einem Tag.

### 2.2.3. Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik umfasste absolute und relative Häufigkeiten zur Deskription kategorialer Variablen sowie Mittelwerte und Streuungsparameter zur Deskription quantitativer Variablen. Vergleiche der Häufigkeiten des Auftretens zwischen den Gruppen wurden mittels des exakten Tests nach FISHER vorgenommen. Um die Signifikanz von Unterschieden in Bezug auf Dauer, Intensität und Charakter der Empfindung und den

Probandengruppen zu untersuchen, wurden der WILCOXON-Vorzeichen-Rang-Test (für Vergleiche innerhalb der Probandengruppen) und der MANN-WHITNEY-U-Test (für Vergleiche zwischen den Probandengruppen) angewendet. Ausschließlich p-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Es wurde keine BONFERRONI-Korrektur durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftwares *SPSS 17* und *IGOR Pro 6.1*.

## **2.3. Genotypisierung von vier AGA-Suszeptibilitätsloci bei FPHL**

### **2.3.1. Studiendesign und Probanden**

In diese experimentelle Untersuchung der genetischen Grundlagen des FPHL wurden Frauen eingeschlossen, welche einen mittel- bis hochgradig ausgeprägten FPHL aufwiesen.<sup>2</sup> Untersucht wurden 440 nicht verwandte, deutsche und 145 englische betroffene Patientinnen. Es erfolgte ein Vergleich mit 500 gesunden, deutschen Blutspenderinnen und 179 britischen Superkontrollen, welche über 60 Jahre alt waren und keinen FPHL aufwiesen.

### **2.3.2. Material und Methoden**

Nach Auswahl der jeweils zwei häufigsten Varianten der vier AGA-Suszeptibilitätsloci ergaben sich acht Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) zur Untersuchung. Die Genotypisierung wurde nach Multiplex-PCR mittels des MassARRAY-Systems und eines Sequenom Compact MALDI-TOF Apparats (Sequenom Inc., San Diego, CA, USA) vorgenommen.

### **2.3.3. Statistische Analyse**

Die Analyse erfolgte zunächst getrennt in der deutschen und der britischen Gruppe. Patientinnen mit besonders starker Ausprägung des FPHL und solche mit einem „early age of onset“ wurden separat betrachtet. Die Daten aller Probandinnen wurden einer Metaanalyse unterzogen. Mittels COCHRAN-ARMITAGE-Trendtest wurde untersucht, ob eine genetische Assoziation besteht. Die Power wurde mittels der Funktion "power.fisher.exact" in R berechnet (R Version 2.10.1, <http://www.rproject.org/>).

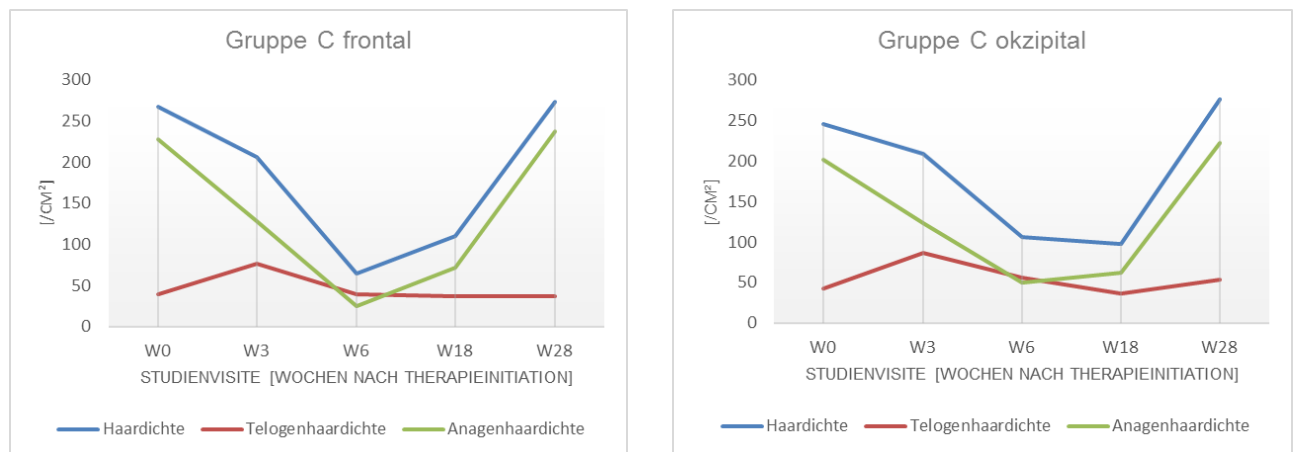
## **2.4. Publikation**

Die Manuskripte wurden bei internationalen wissenschaftlichen Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren eingereicht und zur Veröffentlichung angenommen.

### 3. Ergebnisse

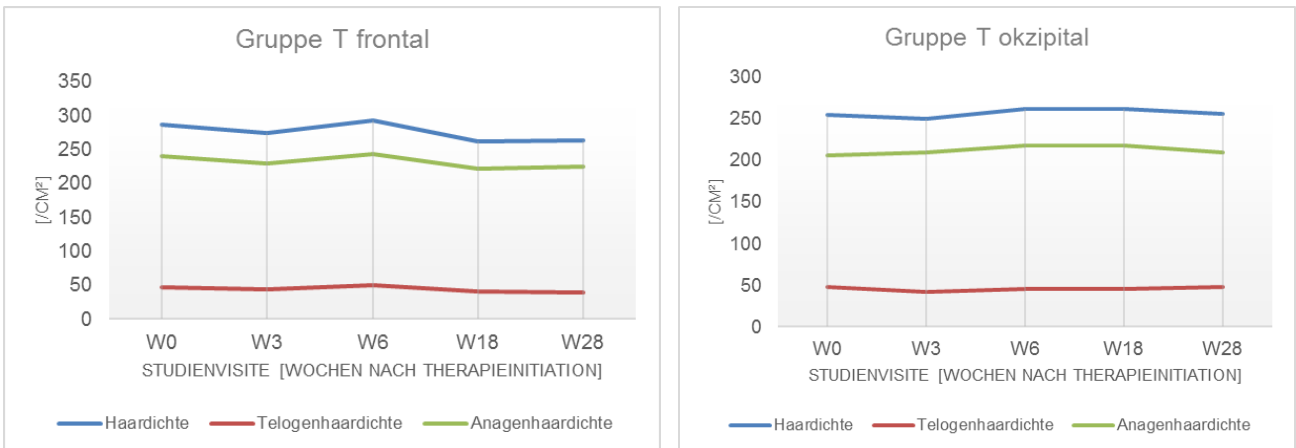
#### 3.1. Quantitative Veränderungen des Haarwachstums unter antineoplastischer Therapie

Bei den Patientinnen unter Chemotherapie ließ sich drei Wochen nach Therapiebeginn (W3) zunächst eine signifikante Abnahme der Rate anagener Haare ( $p < 0,001$ ) sowie der Gesamthaardichte ( $p < 0,013$ ) beobachten. Die Anagenhaardichte sank im Verlauf bis auf ein Minimum in W6 ( $p < 0,003$ ) und verblieb auf niedrigem Niveau bis W18. Am Ende des Beobachtungszeitraums, drei Monate nach Therapieende (W28), wurde frontal eine Erholung auf Höhe der Ausgangswerte wie vor Therapiebeginn festgestellt ( $p = 0,231$ ). Okzipital waren sowohl die Gesamthaardichte ( $p = 0,026$ ) als auch die Anagenhaardichte ( $p = 0,044$ ) signifikant erhöht gegenüber den Werten vor Therapiebeginn. Die Telogenhaardichten verhielten sich gegenläufig, es erfolgte eine signifikante Zunahme in den ersten drei Wochen der Therapie (W3) ( $p \leq 0,004$ ), auch hier wurden an beiden Messorten nach Therapieende (W28) Werte auf Ausgangsniveau festgestellt ( $p \geq 0,504$ ) (s. Abb. III, S. 11). Dieser beschriebene Verlauf lässt sich sowohl in den Liniendiagrammen als auch in den Boxplots (s. Publikation) sowie den Globalfotografien und Nahaufnahmen für den TS gut nachvollziehen (s. Abb. V, S. 12).



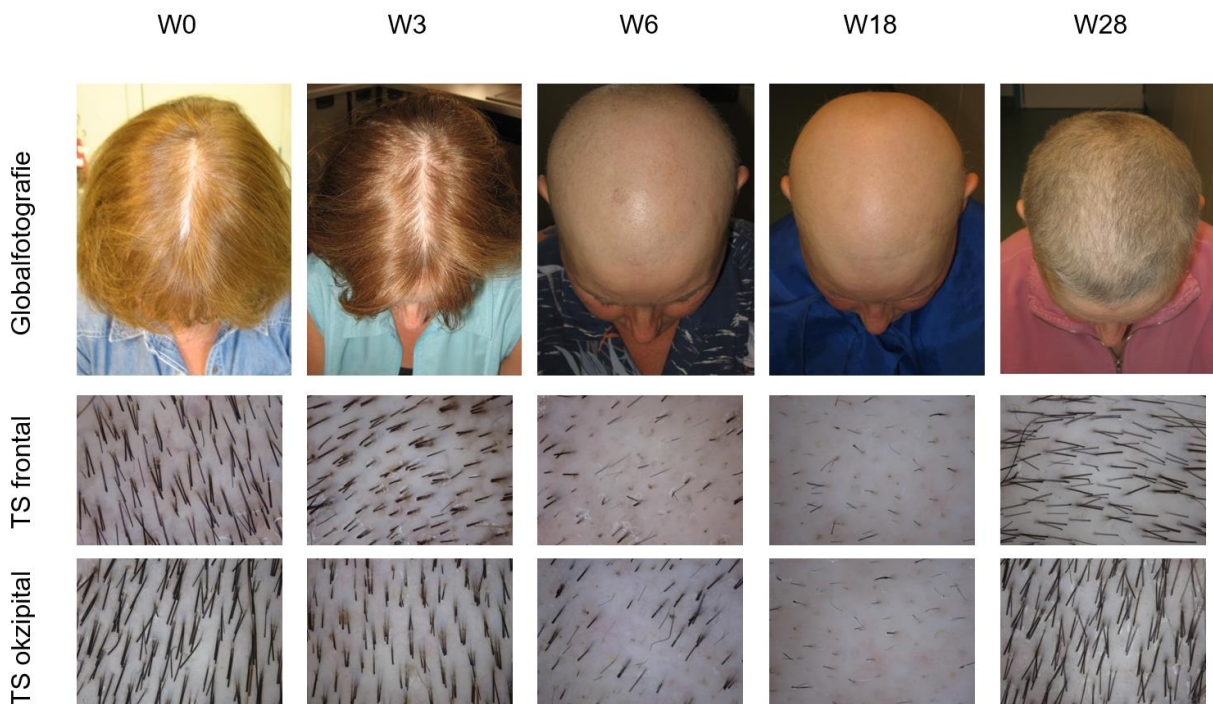
**Abb. III:** Grafische Darstellung der Entwicklung von frontaler und okzipitaler Gesamthaardichte sowie Telogen- und Anagenhaardichte der Patientinnen unter Chemotherapie im zeitlichen Verlauf.

Bei den Patientinnen unter Tamoxifentherapie ergaben sich beim Vergleich von Gesamt-, Anagen- und Telogenhaardichte vor Therapiebeginn und 28 Wochen danach keine signifikanten Veränderungen. Es kam zu einer vorübergehenden, geringen Verringerung der Haardichte ( $p = 0,021$ ) und Anagenhaardichte ( $p = 0,016$ ) frontal (s. Abb. IV, S. 12).



**Abb. IV:** Grafische Darstellung der Entwicklung von frontaler und okzipitaler Gesamthaardichte sowie Telogen- und Anagenhaardichte der Patientinnen unter Tamoxifentherapie im zeitlichen Verlauf.

Die standardisierten Globalfotografien dokumentieren den typischen klinischen Verlauf einer CIA (s. Abb. V, S. 12). Ab W3 war eine Verringerung der Haardichte zu erkennen, in W6 bestand eine manifeste Alopezie. In W18, also zwei Wochen nach Beendigung der Therapie, war bei wenigen Patientinnen bereits ein Nachwachsen der Haare erkennbar. Bis zu W28 hatte sich das Haarvolumen bei allen Patientinnen wieder deutlich gesteigert.



**Abb. V:** Verlaufsdokumentation mittels Globalfotografie und videografischer Epilumineszenzmikroskopie im Rahmen der TS-Untersuchung. Beispiel einer Patientin unter Chemotherapie.

### 3.2. Trichodynie unter antineoplastischer Therapie

Alle Patientinnen der Gruppe C berichteten über das Auftreten von Trichodynie. Diese Missempfindungen setzten im Mittel  $11 \pm 5$  Tage nach Therapiebeginn ein, erreichten ihre



größte Intensität an Tag  $18 \pm 5$  und hielten zwischen einem und 26 Tage an, im Mittel  $10 \pm 7$  Tage. Auf der numerischen Analogskala (NAS) wurde die Schmerzhaftigkeit der Trichodynie mit 1–10/10 bewertet, erreichte also maximale Intensität. Die im Trichodynie-Tagebuch vorgegebenen Adjektive fanden unter den Chemotherapiepatientinnen allesamt breite Anwendung, wobei „ziehend“ am häufigsten verwendet wurde. Im Freitextfeld wurde von einer Patientin zusätzlich „kribbelnd“ zur Beschreibung angegeben. Unter den Tamoxifenpatientinnen beschrieben nur 19% eine Trichodynie. Die Intensität wurde auf der NAS mit 1–3/10 angegeben. Zudem wählten sie unter den zehn zur Verfügung stehenden Deskriptoren nur drei aus.

Insgesamt zeigten sich im Auftreten von Trichodynie signifikante Unterschiede zwischen Chemo- und Tamoxifentherapie: Trichodynie trat unter Chemotherapie häufiger auf ( $p < 0,001$ ), hielt länger an und war intensiver ausgeprägt ( $p < 0,001$ ).

### **3.3. Genotypisierung von vier AGA-Suszeptibilitätsloci bei FPHL**

Die individuellen Charakteristika der untersuchten Patientinnen mit FPHL wurden statistisch erfasst und mit den genetischen Analysen korreliert. Bei insgesamt 99 Frauen konnte eine schwere Verlaufsform (LUDWIG Grad 3, SINCLAIR Grad 4 – 5) diagnostiziert werden.<sup>2</sup> Ein „early onset“ in einem Alter von unter 40 Jahren konnte bei 290 Patientinnen festgestellt werden. Eine signifikante Assoziation zwischen den genotypisierten Varianten von 2q35, 3q25.1, 5q33.3 und 12p12 konnte weder in der deutschen oder britischen Gruppe festgestellt werden, noch in den Untergruppen der Patientinnen mit schwerer Verlaufsform oder „early age of onset“. Damit konnte eine Assoziation von FPHL mit den genotypisierten Varianten nicht nachgewiesen werden.

## **4. Diskussion**

### **4.1. Quantitative Veränderungen des Haarwachstums unter antineoplastischer Therapie**

Unter Brustkrebspatientinnen zählt die CIA zu den meist gefürchteten Nebenwirkungen der Chemotherapie. Sie führt zu einer messbaren Verringerung der Lebensqualität und Berichten zufolge bei 8% der Patientinnen zur Ablehnung einer potenziell lebensrettenden Chemotherapie.<sup>33,34</sup> Diesen gravierenden psychosozialen Komplikationen stehen bislang unzureichende Kenntnisse über den Verlauf und die Pathogenese sowie unbefriedigende Resultate der vorhandenen Therapiemöglichkeiten gegenüber.<sup>6,35</sup>

Zur objektiven Evaluierung von Haarausfall und Alopezie stehen aktuell moderne, Computer-assistierte Methoden zu Verfügung. Hierzu zählt das automatisierte Fototrichogramm, welches folgende Vorteile bietet: Der TS ist eine nicht-invasive Methode, welche weitgehend untersucherunabhängig in kurzer Zeit eine standardisierte, reproduzierbare und damit international vergleichbare qualitative Analyse trichologischer Parameter erlaubt, die insgesamt Rückschlüsse auf das Haarwachstum und die Haardichte zulassen.<sup>13,14</sup> Die Genauigkeit der Ergebnisse ermöglicht auch in kleinen Probandenkollektiven die Identifizierung signifikanter Unterschiede.<sup>14</sup> Daher erschien der TS für die vorliegende Arbeit geeignet, um erstmals den zeitlichen, quantitativen und qualitativen Ablauf der CIA objektiv zu charakterisieren.

Die Spanne bis zum Eintritt des Haarausfalls nach initialer Zytostatikagabe hängt vom Regime der antineoplastischen Therapie ab. Beschrieben wurde ein zeitlicher Rahmen von wenigen Tagen bis zu drei Wochen.<sup>5,36,37</sup> In der vorliegenden Arbeit konnte für das Kollektiv der Mamma-Ca-Patientinnen unter den spezifischen Therapieregimes gezeigt werden, dass nach drei Wochen ein signifikantes Effluvium nachweisbar war.

Bislang existierte keine einheitliche Meinung dazu, um welche Art des Effluvium es sich bei CIA handelt. CIA wurde traditionell als akuter diffuser Haarverlust angesehen und später als anagenes Effluvium beschrieben.<sup>5,36,37</sup> Andere Autoren sehen CIA hauptsächlich als eine Sonderform des telogenen Effluvium an.<sup>7</sup> Der Verlauf der Anagenhaarrate bei unseren Probandinnen konnte das Vorliegen eines Anageneffluvium bestätigen. Haarfollikel in der Anagenphase sind auf Grund ihrer hohen metabolischen und mitotischen Aktivität besonders anfällig für die zytotoxischen Wirkungen von Chemotherapeutika.<sup>5,6</sup> Der Verlauf der Telogenhaarraten könnte als Konversion eines Teils der Anagen- zu Telogenhaaren mit anschließendem Ausfallen interpretiert werden. Diese Konversion findet in Abhängigkeit desjenigen Punkts im Haarzyklus statt, in welchem sich der Haarfollikel zum Einwirkungszeitpunkt der Noxe befindet. Haare in einer frühen Anagenphase mit höherer mitotischer Aktivität brechen ab, resultierend in einem anagenen Effluvium. Follikel in einer späteren Anagenphase mit geringerer mitotischer Aktivität hingegen treten in die Telogenphase über und produzieren so ein telogenes Effluvium (s. Abb. VI, S. 15).<sup>5</sup>

Das Nachwachsen der Haare wurde in anderen Studien ein bis sechs Monate nach Beendigung der Zytostatikazufuhr beobachtet.<sup>5,37</sup> Eine Normalisierung der trichologischen Parameter unserer Patientinnen auf Ausgangswerte konnte in dieser Arbeit auf drei Monate nach Therapieende eingegrenzt werden.





**Abb. VI:** Vereinfachte schematische Darstellung der Pathogenese unterschiedlicher Typen von Effluven in Abhängigkeit vom Einwirkungszeitpunkt der chemotherapeutischen Noxe (Chemo) im Haarzyklus

In Abhängigkeit vom eingesetzten chemotherapeutischen Agens und gewählten Regime kann eine permanente CIA durch Schädigung der Stammzellen resultieren.<sup>5,6</sup> Im Gegensatz dazu konnte bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Probandinnen ein Nachwachsen der Haare mit Erholung der trichologischen Parameter auf Ausgangswerte beobachtet werden. Interessanterweise zeigte sich nach Therapieende am okzipitalen Messareal eine erhöhte Gesamt- und Anagenhaardichte im Vergleich zu den Ausgangswerten. Dieses Phänomen könnte auf ein regeneratives Potenzial hindeuten, welches in Studien mit höherer Probandenzahl und längerem Beobachtungszeitraum weiter untersucht werden sollte.

Das Studiendesign mit Untersuchung von Brustkrebspatientinnen erlaubt ausschließlich Rückschlüsse auf CIA bei Frauen. Dies gilt insbesondere, da sich in anderen Untersuchungen ein geschlechtsspezifischer Ablauf der CIA gezeigt hat.<sup>5</sup>

Von anderen Autoren wurde ein durch mechanische Beanspruchung entstehendes Muster des Haarausfalls mit Beginn an der frontalen Haarlinie und über den Ohren oder ein mosaikartiges Muster beobachtet.<sup>35,37</sup> Mit der gewählten, etablierten Untersuchungsmethode TS an zwei Messorten, einem frontal und einem okzipital, sind solche Muster nicht aufzudecken. Die Anzahl der TS-Messorte zu erhöhen wäre allerdings auch kein Garant für die Entdeckung eines zufälligen, mosaikartigen Musters und zudem den Probanden schwer zuzumuten. Ebenso konnte in der Verlaufsdokumentation mittels Übersichtsfotografie kein vergleichbares Muster erkannt werden. Eine Erhöhung der Visitenfrequenz zur engmaschigeren Dokumentation könnte möglicherweise entsprechende Muster aufdecken.

Der selektive Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen ist das am häufigsten verordnete Medikament zur Therapie des Hormonrezeptor-exprimierenden Mamma-Ca.<sup>8</sup> Kasuistisch

wurde über Haarausfall unter Tamoxifentherapie berichtet, systematische Studien unter Anwendung objektiver, reproduzierbarer Untersuchungsmethoden existierten bislang nicht.<sup>9-</sup>

11

Beim Vergleich der trichologischen Ausgangswerte vor Therapiebeginn und 28 Wochen danach ergaben sich bei den Patientinnen unter Tamoxifentherapie keine signifikanten Veränderungen. Auch in den Globalfotografien waren keine Veränderungen erkennbar. Insgesamt sprechen die vorliegenden Daten gegen eine Beeinflussung des Haarwachstums durch Tamoxifen in den ersten 28 Wochen der Einnahme. Die Therapie mit Tamoxifen erfolgt in der Regel jedoch über fünf Jahre. Demnach wäre eine Studie mit längerem Beobachtungszeitraum sinnvoll, um eventuelle Langzeitfolgen zu detektieren. Eine initiale, vorübergehende, geringe Verringerung von Gesamt- und Anagenhaardichte frontal passt sowohl zeitlich zu den Berichten über Haarausfall unter Tamoxifentherapie als auch zu den Vermutungen, dass ein frontal betontes Ausfallsmuster wie beim FPHL entstehen kann.<sup>9,10</sup>

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Patientinnen wiesen bei Studienbeginn keinen FPHL auf. Wenn die ersten Suszeptibilitätsloci für FPHL bei Frauen bekannt sind, wäre es interessant, den Zusammenhang zwischen FPHL und Tamoxifeneinnahme zu untersuchen. So könnte geklärt werden, ob bei den Patientinnen, die unter Tamoxifentherapie ein FPHL-ähnliches Haarausfallsmuster entwickeln, eine genetische Prädisposition besteht und wie sich ein bestehender FPHL unter Tamoxifentherapie entwickelt.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit erstmalig der Chemotherapie-induzierte Haarausfall mittels moderner Methoden quantifiziert und in seinem zeitlichen Ablauf charakterisiert werden. Ein Haarausfall unter Therapie mit Tamoxifen hingegen ließ sich nicht nachweisen. Die Ergebnisse der aktuellen Arbeit können so in eine detaillierte Aufklärung der Patienten mit Mamma-Ca einfließen, um erstmals eine Grundlage für die prognostische Einschätzung des Verlaufs einer CIA zu haben, was möglicherweise zu einer verbesserten Tolerierbarkeit dieser Nebenwirkung führen könnte.<sup>38</sup>

## **4.2. Trichodynie unter antineoplastischer Therapie**

Obwohl Trichodynie eine von Patienten mit Haarausfall häufig beklagte Erscheinung ist, existieren hierzu bislang keine systematischen Untersuchungen.<sup>18,19</sup> Weder der validierte Hairdex noch der SF-MPQ spiegeln das gesamte Spektrum an Symptomen der subjektiven TD wieder, welche kasuistisch berichtet wurden.<sup>39</sup> Daher wurde im Rahmen dieser Studie ein Fragebogen in Tagebuchform entwickelt, der eine Dokumentation der TD in Bezug auf zeitlichen Beginn und Dauer, Intensität sowie Charakter erlaubt. Die objektive Messung von naturgemäß subjektiv empfundenen Schmerzen ist bis heute eine Herausforderung. Für die

vorliegende Arbeit wurde hierfür eine Kombination aus numerischer und visueller Analogskala gewählt (s. Abb. II, S. 9), um als leicht verständliches, etabliertes Messtool zu dienen.<sup>40,41</sup> Neben den vorgegebenen Adjektiven zur Beschreibung der Missempfindungen an Haaren oder Kopfhaut diente ein Freitextfeld dazu, über die vorgegebenen Adjektive hinaus neue mögliche deskriptive Begriffe von den Patientinnen zu generieren. Dieser neu entwickelte Fragebogen für Missempfindungen der Kopfhaut könnte künftig in größeren Kohorten nicht nur bei Patientinnen mit CIA, sondern auch im Rahmen anderer Haarerkrankungen mit Effluvium und möglicher Trichodynie, wie z.B. beim Lichen planopilaris, weiter evaluiert und validiert werden.

Alle Patientinnen, die Chemotherapeutika verabreicht bekamen, berichteten von einer TD. Interessanterweise ergab sich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen nachgewiesener CIA und Auftreten der Trichodynie. Die Trichodynie höchster Intensität ging dem Haarausfall größter Intensität, gemessen an der Telogenhaardichte, kurz voraus. In anderen Studien wird die TD als unabhängig von zeitlichem Verlauf und Intensität des Haarausfalls beschrieben.<sup>15,17,16,19,20</sup> Dass in anderen Untersuchungen kein zeitlicher Zusammenhang gesehen wurde, könnte einerseits daran liegen, dass die TD nicht mittels einer standardisierten Methode charakterisiert wurde. Andererseits wurden Haarerkrankungen mit einem anderen zugrundeliegenden Pathomechanismus als bei der CIA untersucht. Die toxische Wirkung der Chemotherapeutika auf die Blutgefäße der stark durchbluteten Kopfhaut könnten im Zusammenhang mit der TD stehen. Der Zusammenhang zwischen Veränderungen der Gefäße und Hautsensationen ist bereits bei Teleangiektasien der Kopfhaut und bei Rosacea bekannt.<sup>19,42</sup>

Von den Patientinnen, die Tamoxifen bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom erhielten, wurde eine Trichodynie insgesamt weniger häufig, mit geringerer Intensität und unter Verwendung von weniger Deskriptoren angegeben, als von den Chemotherapiepatientinnen. In dieser Gruppe fand sich zudem kein Zusammenhang von TD und Haarausfall.

### **4.3. Genotypisierung von vier AGA-Suszeptibilitätsloci bei FPHL**

Zur Untersuchung der pathogenetischen Ursachen der häufigsten genetisch bedingten Haarerkrankung steht an modernen Methoden die Genotypisierung zur Verfügung. Unter der Annahme eines gemeinsamen genetischen Hintergrunds in der Entstehung von AGA und FPHL wurde im Rahmen dieser Promotionsarbeit erstmalig die Assoziation von vier ausgewählten Kandidatengenen, die sich kürzlich als genomweit signifikante Suszeptibilitätsloci für AGA erwiesen hatten, in einem Kollektiv von FPHL-Patientinnen

untersucht.<sup>27</sup> Es konnte keine Assoziation von FPHL mit den genotypisierten Varianten der Chromosomen 2q35, 5q33.3, 12p12.1 und 3q25.1 nachgewiesen werden. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist, dass in Bezug auf die untersuchten genetischen Varianten kein pathogenetischer Zusammenhang zwischen AGA und FPHL besteht. Stratifikation durch unterschiedliche Ethnizität der Probanden wurde als Fehlerquelle bereits im Studiendesign durch die Auswahl von Frauen ausschließlich mitteleuropäischer Abstammung, analog des AGA-Kollektivs, ausgeschlossen. Geringe Effekte der Genprodukte könnten durch die verhältnismäßig geringe Probandenzahl und eine damit verbundene geringere Teststärke nicht nachweisbar sein. Bei Kandidatengen-Assoziationsstudien können bis zu 1.000 Probanden nötig sein, um ein Ergebnis ausreichender Power zu erhalten.<sup>43</sup> Größere Effekte wären mit den kombinierten Daten des deutschen und britischen Kollektivs jedoch detektierbar gewesen. Da die Untersuchung nur für zwei Varianten der jeweiligen Gene durchgeführt wurde, ist es prinzipiell möglich, dass eine davon differierende Variante eine positive Assoziation erbracht hätte. Diesem methodischen Nachteil der Assoziationsanalyse einzelner Varianten gegenüber der sog. Tagging SNPs, welche Gene komplett repräsentieren, wurde durch die sorgfältige, fundierte Auswahl der Kandidatengene und ihrer Varianten entgegengewirkt. Für alle acht SNPs wurde genomweite Signifikanz in einer kombinierten Analyse der Daten von 2.800 AGA-Patienten und der Metaanalyse von sieben genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) mit 3.891 AGA-Patienten nachgewiesen.<sup>27</sup> Es ist davon auszugehen, dass diese acht Varianten der Kandidatengene entweder direkt das Erkrankungsrisiko erhöhen oder zumindest in hohem Kopplungsgleichgewicht mit den verursachenden Varianten stehen. Anders als bei der AGA wurde somit auch kein Nachweis für den Einfluss des Wnt-Signalwegs auf FPHL erbracht.

In Zusammenschau mit anderen Studien, die einen Zusammenhang anderer bekannter AGA-Risikoloci mit FPHL ebenfalls nicht herstellen konnten, ergibt sich das Bild unterschiedlicher genetischer Ursachen dieser beiden Erkrankungen.<sup>44,45</sup> Da bislang kein weiterer Ansatz für die begründete Auswahl von Kandidatengenen für eine Assoziationsstudie besteht, sollten künftig GWAS durchgeführt werden, um einen Einblick in die molekularbiologischen Grundlagen des FPHL zu generieren. Die Fortführung und Erweiterung von Projekten wie diesem, in welchem die Daten mehrerer europäischer Zentren kombiniert analysiert wurden, können künftig die dafür notwendigen hohen Probandenzahlen liefern. Kenntnisse über die weiterhin unbekannt pathophysiologischen Mechanismen hinter der Entstehung des FPHL könnten dann wegweisend für die Entwicklung evidenzbasierter Therapiemethoden sein.

## Literaturverzeichnis

- 1 Blume-Peytavi U, Vogt A. Current standards in the diagnostics and therapy of hair diseases - hair consultation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(5): 394-410; quiz 411-2.
- 2 Blumeyer A, Tosti A, Messenger A *et al.* Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 Suppl 6: 57.
- 3 Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: part I. History and clinical examination. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(3): 415.
- 4 Betz RC. Alopezien und Hypotrichosen im Kindesalter: Klinik und Diagnostik. *Hautarzt* 2014; 65(6): 520–6.
- 5 Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28(1): 11–4.
- 6 Paus R, Haslam IS, Sharov AA, Botchkarev VA. Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 9.
- 7 Bleiker TO, Nicolaou N, Traulsen J, Hutchinson PE. 'Atrophic telogen effluvium' from cytotoxic drugs and a randomized controlled trial to investigate the possible protective effect of pretreatment with a topical vitamin D analogue in humans. *Br J Dermatol* 2005; 153(1): 103–12.
- 8 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687–717.
- 9 Ayoub JP, Valero V, Hortobagyi GN. Tamoxifen-induced female androgenetic alopecia in a patient with breast cancer. *Ann Intern Med* 1997; 126(9): 745–6.
- 10 Puglisi F, Aprile G, Sobrero A. Tamoxifen-induced total alopecia. *Ann Intern Med* 2001; 134(12): 1154–5.
- 11 Saggar V, Wu S, Dickler MN, Lacouture ME. Alopecia with endocrine therapies in patients with cancer. *Oncologist* 2013; 18(10): 1126–34.
- 12 Gateley CA, Bundred NJ. Alopecia and breast disease. *BMJ* 1997; 314(7079): 481.
- 13 Hoffmann R. TrichoScan: a novel tool for the analysis of hair growth in vivo. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8(1): 109–15.
- 14 Gassmueller J, Rowold E, Frase T, Hughes-Formella B. Validation of TrichoScan technology as a fully-automated tool for evaluation of hair growth parameters. *Eur J Dermatol* 2009; 19(3): 224–31.
- 15 Kivanç-Altunay I, Savaş C, Gökdemir G *et al.* The presence of trichodynia in patients with telogen effluvium and androgenetic alopecia. *Int J Dermatol* 2003; 42(9): 691–3.
- 16 Rebora A, Semino MT, Guarrera M. Trichodynia. *Dermatology (Basel)* 1996; 192(3): 292–3.
- 17 Defrin R, Lurie R. Indications for peripheral and central sensitization in patients with chronic scalp pain (trichodynia). *Clin J Pain* 2013; 29(5): 417–24.
- 18 Grimalt R, Ferrando J, Grimalt F. Trichodynia. *Dermatology (Basel)* 1998; 196(3): 374.
- 19 Willmann B, Trüeb RM. Hair pain (trichodynia): frequency and relationship to hair loss and patient gender. *Dermatology (Basel)* 2002; 205(4): 374–7.
- 20 Baldari M, Montinari M, Guarrera M, Rebora A. Trichodynia is a distinguishing symptom of telogen effluvium. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(6): 733–4.
- 21 Kanti V, Nuwayhid R, Lindner J *et al.* Analysis of quantitative changes in hair growth during treatment with chemotherapy or tamoxifen in patients with breast cancer: a cohort study. *Br J Dermatol* 2014; 170(3): 643–50.
- 22 Kanti V, Nuwayhid R, Lindner J *et al.* Evaluation of trichodynia (hair pain) during chemotherapy or tamoxifen treatment in breast cancer patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(1): 112–8.
- 23 Nuwaihyd R, Redler S, Heilmann S *et al.* Investigation of four novel male androgenetic alopecia susceptibility loci: no association with female pattern hair loss. *Arch Dermatol Res* 2014; 306(4): 413–8.

- 24 Riedel-Baima B, Riedel A. Female pattern hair loss may be triggered by low oestrogen to androgen ratio. *Endocr Regul* 2008; 42(1): 13–6.
- 25 Sinclair R, Jolley D, Mallari R, Magee J. The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hair loss in women. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(2): 189–99.
- 26 Smith MA, Wells RS. Male-type alopecia, alopecia areata, and normal hair in women; family histories. *Arch Dermatol* 1964; 89: 95–8.
- 27 Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N *et al.* Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol* 2013; 133(6): 1489–96.
- 28 Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *J Biol Chem* 2006; 281(32): 22429–33.
- 29 Millar SE, Willert K, Salinas PC *et al.* WNT signaling in the control of hair growth and structure. *Dev Biol* 1999; 207(1): 133–49.
- 30 Andl T, Reddy ST, Gaddapara T, Millar SE. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell* 2002; 2(5): 643–53.
- 31 Fischer TW, Schmidt S, Strauss B, Elsner P. Hairdex. Ein Instrument zur Untersuchung der krankheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Haarerkrankungen. *Hautarzt* 2001; 52(3): 219–27.
- 32 Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30(2): 191–7.
- 33 Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(2): 137–9.
- 34 Tierney AJ, Taylor J, Closs SJ. Knowledge, expectations and experiences of patients receiving chemotherapy for breast cancer. *Scand J Caring Sci* 1992; 6(2): 75–80.
- 35 Batchelor D. Hair and cancer chemotherapy: consequences and nursing care--a literature study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2001; 10(3): 147–63.
- 36 Yun SJ, Kim S-J. Hair loss pattern due to chemotherapy-induced anagen effluvium: a cross-sectional observation. *Dermatology (Basel)* 2007; 215(1): 36–40.
- 37 Chon SY, Champion RW, Geddes ER, Rashid RM. Chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(1): 47.
- 38 Edelstyn GA, MacRae KD, MacDonald FM. Improvement of life quality in cancer patients undergoing chemotherapy. *Clin Oncol* 1979; 5(1): 43–9.
- 39 Whitting DA, Blume-Peytavi U, Tosti A, Trüeb RM, editors. *Hair Growth and Disorders*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2008.
- 40 Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994; 56(2): 217–26.
- 41 Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986; 27(1): 117–26.
- 42 Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M. Stinging and rosacea. *Acta Derm Venereol* 1999; 79(6): 460–1.
- 43 Sham PC, Purcell SM. Statistical power and significance testing in large-scale genetic studies. *Nat Rev Genet* 2014; 15(5): 335–46.
- 44 Redler S, Brockschmidt FF, Tazi-Ahnini R *et al.* Investigation of the male pattern baldness major genetic susceptibility loci AR/EDA2R and 20p11 in female pattern hair loss. *Br J Dermatol* 2012; 166(6): 1314–8.
- 45 Redler S, Dobson K, Drichel D *et al.* Investigation of six novel susceptibility loci for male androgenetic alopecia in women with female pattern hair loss. *J Dermatol Sci* 2013; 72(2): 186–8.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. I:</b> Screenshot einer Bildanalyse mittels TrichoScan®-Software 2.0.....	8
<b>Abb. II:</b> Auszug aus dem Trichodynamie-Tagebuch zur qualitativen und quantitativen Beschreibung der Empfindungen an einem Tag. ....	9
<b>Abb. III:</b> Grafische Darstellung der Entwicklung von frontaler und okzipitaler Gesamthaardichte sowie Telogen- und Anagenhaardichte der Patientinnen unter Chemotherapie im zeitlichen Verlauf.....	11
<b>Abb. IV:</b> Grafische Darstellung der Entwicklung von frontaler und okzipitaler Gesamthaardichte sowie Telogen- und Anagenhaardichte der Patientinnen unter Tamoxifentherapie im zeitlichen Verlauf.....	12
<b>Abb. V:</b> Verlaufsdokumentation mittels Globalfotografie und videografischer Epilumineszenzmikroskopie im Rahmen der TS-Untersuchung. Beispiel einer Patientin unter Chemotherapie.....	12
<b>Abb. VI:</b> Vereinfachte schematische Darstellung der Pathogenese unterschiedlicher Typen von Effluvien in Abhängigkeit vom Einwirkungszeitpunkt der chemotherapeutischen Noxe (Chemo) im Haarzyklus .....	15

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGA	androgenetische Alopezie
CIA	Chemotherapie-induzierte Alopezie
FPHL	female pattern hair loss
Gruppe C	Gruppe Chemotherapie
Gruppe T	Gruppe Tamoxifen
Mamma-Ca	Mammakarzinom
NAS	numerische Analogskala
s.	siehe
S.	Seite
SF-MPQ	Short-form McGill Pain Questionnaire
SNP	Einzelnukleotidpolymorphismen
TS	TrichoScan®
TD	Trichodynie
W	Woche
Wnt	Wingless-Int-1-Signalweg



## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Rima Nuwayhid, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Moderne Untersuchungsmethoden zur Evaluation von Haarausfall und Alopezie bei Frauen*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

---

Unterschrift

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Rima Nuwayhid hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Kanti V\*, **Nuwayhid R\***, Lindner J, Hillmann K, Stroux A, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N:

*Analysis of quantitative changes in hair growth during treatment with chemotherapy or tamoxifen in patients with breast cancer: a cohort study.*

Br J Dermatol. 2014 Mar;170(3):643-50.

\*gleichwertige Erstautoren

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, statistische Evaluierung und Interpretation der Daten, grafische Darstellung und Diskussion der Studienergebnisse, maßgebliche Beteiligung bei der Erstellung und Revision des Manuskripts.

Publikation 2: Kanti V, **Nuwayhid R**, Lindner J, Hillmann K, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N:

*Evaluation of trichodynia (hair pain) during chemotherapy or tamoxifen treatment in breast cancer patients.*

J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30(1): 112–8.

Beitrag im Einzelnen: Literaturrecherche, Mitarbeit bei der statistischen Evaluierung und Interpretation der Daten, Präsentation und Diskussion der Studienergebnisse, Erstellung und Revision des Manuskripts.

Publikation 3: **Nuwaihyd R\***, Redler S\*, Heilmann S, Drichel D, Wolf S, Birch P, Dobson K, Lutz G, Giehl KA, Kruse R, Tazi-Ahnini R, Hanneken S, Böhm M, Miesel A, Fischer T, Wolff H, Becker T, Garcia-Bartels N, Blume-Peytavi U, Nöthen MM, Messenger AG, Betz RC:

*Investigation of four novel male androgenetic alopecia susceptibility loci: no association with female pattern hair loss.*

Arch Dermatol Res. 2014 May;306(4):413-8.

\*gleichwertige Erstautoren

Beitrag im Einzelnen: Signifikante Mitarbeit bei Planung und Erarbeitung des Konzepts der Studie, Assistieren bei Erarbeitung des experimentellen Designs und Determinierung der SNP. Selbstständige Rekrutierung von über 200 Probandinnen. Während eines dreimonatigen Forschungsaufenthalts am Institut für Humangenetik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Regina C. Betz, Durchführung der praktischen Experimente überwiegend selbstständig (Extrahieren der DNS aus Leukozyten, Verarbeitung der Proben, Genotypisierung). Mitarbeit bei der Auswertung und Analyse der erhobenen Daten. Selbstständige, umfassende Literaturrecherche. Erstellung der Draft-Version des Manuskripts inkl. Tabellen.

---

Rima Nuwayhid

*Doktorandin*

## Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

---

Kanti V\*, Nuwayhid R\*, Lindner J, Hillmann K, Stroux A, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N:

\*gleichwertige Erstautoren

***Analysis of quantitative changes in hair growth during treatment with chemotherapy or tamoxifen in patients with breast cancer: a cohort study***

British Journal of Dermatology: 2014 Mar;170(3):643-50.

---

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12716>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12716>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12716>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12716>



DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12716>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12716>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12716>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12716>

---

Kanti V, Nuwayhid R, Lindner J, Hillmann K, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N:

***Evaluation of trichodynia (hair pain) during chemotherapy or  
tamoxifen treatment in breast cancer patients***

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2016; 30(1): 112–8.

---

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13396>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13396>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13396>



DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13396>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13396>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13396>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13396>

---

Nuwaihyd R\*, Redler S\*, Heilmann S, Drichel D, Wolf S, Birch P, Dobson K, Lutz G, Giehl KA, Kruse R, Tazi-Ahnini R, Hanneken S, Böhm M, Miesel A, Fischer T, Wolff H, Becker T, Garcia-Bartels N, Blume-Peytavi U, Nöthen MM, Messenger AG, Betz RC:

\*gleichwertige Erstautoren

***Investigation of four novel male androgenetic alopecia susceptibility loci:  
no association with female pattern hair loss.***

Archives of Dermatological Research 2014 May;306(4):413-8.

---

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-013-1436-4>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-013-1436-4>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-013-1436-4>



DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-013-1436-4>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-013-1436-4>



## Lebenslauf

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

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

## Publikationsliste

### Publikationen als Erst-/Letztautorin in Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren mit Impact Factor (IF)

	IF 2014
1. Kanti V*, <u>Nuwayhid R*</u> , Lindner J, Hillmann K, Stroux A, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N: <i>Analysis of quantitative changes in hair growth during treatment with chemotherapy or tamoxifen in patients with breast cancer: a cohort study.</i> Br J Dermatol. 2014 Mar;170(3):643-50. *gleichwertige Erstautoren	3,984
2. <u>Nuwaihyd R*</u> , Redler S*, Heilmann S, Drichel D, Wolf S, Birch P, Dobson K, Lutz G, Giehl KA, Kruse R, Tazi-Ahnini R, Hanneken S, Böhm M, Miesel A, Fischer T, Wolff H, Becker T, Garcia-Bartels N, Blume-Peytavi U, Nöthen MM, Messenger AG, Betz RC: <i>Investigation of four novel male androgenetic alopecia susceptibility loci: no association with female pattern hair loss.</i> Arch Dermatol Res. 2014 May;306(4):413-8. *gleichwertige Erstautoren	2,18
Summe IF	6,164

### Publikationen als Ko-Autorin in Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren

1. Redler S, Birch P, Drichel D, Hofmann P, Dobson K, Böhmer AC, Becker J, Giehl KA, Tazi-Ahnini R, Kruse R, Wolff H, Miesel A, Fischer T, Böhm M, <u>Nuwayhid R</u> , Garcia Bartels N, Lutz G, Becker T, Blume-Peytavi U, Nöthen MM, Messenger AG, Betz RC: <i>The oestrogen receptor 2 (ESR2) gene in female-pattern hair loss: replication of association with rs10137185 in German patients.</i> Br J Dermatol. 2014 Apr;170(4):982-5.	3,984
2. Zeplin PH, <u>Nuwayhid R</u> , Nuwayhid M: <i>Two-stage posterior cross-labial transposition flap: a novel technique for labium minus reconstruction.</i> Aesthetic Plast Surg. 2014 Oct;38(5):930-2.	1,286
3. Kanti V, <u>Nuwayhid R</u> , Lindner J, Hillmann K, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N: <i>Evaluation of trichodynia (hair pain) during chemotherapy or tamoxifen treatment in breast cancer patients.</i> J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30(1): 112–8.	2,976
Summe IF	8,264
<b>Summe IF gesamt</b>	<b>14,41</b>

Impact Factor nach 5 Year IF 2014 (InCites Journal Citation Reports)

## Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. em. Dr. med. Wolfram Sterry und Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Torsten Zuberbier für die Möglichkeit, meine Dissertation an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin verfassen zu dürfen.

Frau Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi für die großzügige Unterstützung und dafür, dass sie mit Ihrer beeindruckenden Persönlichkeit am Clinical Research Center for Hair and Skin Science eine Atmosphäre geschaffen hat, in der die unterschiedlichsten Menschen sich willkommen fühlen und zusammen mit Freude und Leidenschaft klinisch-wissenschaftliche Arbeit betreiben.

Meine Betreuerin Frau PD Dr. med. Natalie Garcia Bartels füllt den Begriff der Doktor*mutter* mit Bedeutung. Sie hat mich gefördert und gefordert, mir geduldig wissenschaftliches Denken und Arbeiten beigebracht und mich in dieser lehrreichen Zeit für meinen weiteren Lebensweg maßgeblich geprägt. Darüber hinaus hatte Sie stets auch für private Fragen ein offenes Ohr, stand mir mit Rat und Tat zur Seite. Mit ihrem Engagement, ihrem Weitblick und ihrer distinguierten Art ist sie mir zum Vorbild geworden.

Bei Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux bedanke ich mich für die kompetente, stets freundliche und geduldige statistische Betreuung dieser Arbeit.

Eine fachlich anregende und auch persönlich schöne Zeit durfte ich im Rheinland verbringen. Ich bedanke mich herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Regina C. Betz und Frau PD Dr. med. Silke Redler dafür, dass sie mich am Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Bonn willkommen heißen und mir diesen faszinierenden Einblick in ihren Fachbereich gewährt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt den Frauen, ohne welche die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre – den Probandinnen.

Für die liebevolle Unterstützung, die ich durch meine Familie erhalten habe, kann ich mich nicht ausreichend bedanken. Der Rückhalt, die Sicherheit, die Aufmunterung, der Trost und das unabdingbare Vertrauen, das ich durch meine Eltern, Brüder, Großeltern und meinen Partner erfahre, haben mich dazu motiviert diesen Weg zu gehen.

Dr. jur. Anika Patz und Philipp Bauer, Familie Dr. rer. nat. Edelmann und Oberstabsarzt Sandra Heinig danke ich von Herzen für die Liebe und Kraft, die sie mir gegeben haben und für die stets vorzügliche Ablenkung!

*Für Mathilda.*