

Ruhr Universität Bochum  
Prof. Dr. med. Alexander Kreuter  
Dienstort: Helios St. Elisabeth Klinik Oberhausen  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

# Prävalenz assoziierter Autoimmunerkrankungen bei männlichen und weiblichen Patienten mit Lichen Sclerosus

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
einer  
Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ruhr-Universität Bochum

Vorgelegt von  
Julia Sternberg  
aus Tomsk 2015

Dekan: Prof. Dr. med. Albrecht Bufe  
Referent: Prof. Dr. med. Alexander Kreuter  
Korreferent: PD Dr. med. Heinrich Dickel

Tag der Mündlichen Prüfung: 01.12.2015

## **Abstract**

### **Prävalenz assoziierter Autoimmunerkrankungen bei männlichen und weiblichen Patienten mit Lichen Sclerosus**

Julia Sternberg

**Problem:** Der Lichen Sclerosus ist eine chronische inflammatorische Hauterkrankung, die sich hauptsächlich in der anogenitalen Region manifestiert. Als pathogenetisch bedeutsam werden genetische, hormonelle, lokale und autoimmunologische Faktoren angenommen. Es ist bekannt, dass weibliche LS Patientinnen ein erhöhtes Risiko für assoziierte Autoimmunerkrankungen haben. Bei Männern konnte diese Assoziation bislang nicht nachgewiesen werden. Das Hauptziel der Studie ist die Evaluation von assoziierten Autoimmunkrankheiten in einem großen Kollektiv von deutschen LS Patienten, die in der Dermatologischen Klinik des St. Josef-Hospital Bochum behandelt wurden.

**Methodik:** Es wurden 532 Datensätze von Patienten mit der Hauptdiagnose „Lichen sclerosus“, welche in der Zeit von 2000 bis 2012 im St. Josef- Hospital Bochum behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Dabei wurde insbesondere die Prävalenz der Autoimmunkrankheiten und der serologischen Autoimmunparameter bei weiblichen und männlichen LS Patienten untersucht.

**Ergebnisse:** Von den 532 Patienten (396 Frauen, 136 Männer, 32 Kinder; mittleres Alter: 49 Jahre; Altersbereich: 1 bis 89 Jahre; Geschlechtsverteilung Frau zu Mann: 3:1) hatten 452 (85%) genitale und 80 (15%) extragenitale Krankheitsmanifestationen. Im Gegensatz zu Männern war LS bei Frauen viel häufiger mit autoimmunen Erkrankungen assoziiert (18,9% zu 5,1%; Odds Ratio: 4,3; 95% Konfidenzintervall: 1,9-9,6;  $p < 0,0001$ ). Besonders oft hat sich bei weiblichen Patientinnen eine autoimmune thyreoidale Schilddrüsenerkrankung gezeigt (15,2% zu 3,8%; Odds Ratio: 4,7; 95% Konfidenzintervall: 1,8-11,9;  $p = 0,0002$ ). Darüber hinaus zeigten sich bei Frauen deutlich häufiger erhöhte Autoantikörper (91,2% gegen 8,8%; Odds Ratio: 4,1; 95% Konfidenzintervall: 1,9-9,3;  $p < 0,0001$ ), einschließlich SD-Antikörper (11,1% gegen 4,4%; Odds Ratio: 2,7; 95% Konfidenzintervall: 1,1-6,5;  $p = 0,023$ ).

**Diskussion:** Der LS bei Frauen ist eine autoimmunologisch getriggerte Erkrankung, welche das Vorhandensein verschiedener Autoantikörper aufweist und mit anderen Autoimmunerkrankungen, insbesondere mit einer autoimmunen SD-Krankheit, assoziiert ist. Im Gegensatz dazu konnte ein solcher Zusammenhang bei männlichen Patienten nicht nachgewiesen wer-

## Abstract

den. Basierend auf dieser Beobachtung kann angenommen werden, dass die Ätiopathogenese des LS von weiblichen und männlichen Patienten unterschiedlich ist.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1	Der Lichen Sclerosus .....	7
1.1.1	Definition .....	7
1.1.2	Terminologie .....	8
1.1.3	Epidemiologie .....	8
1.1.4	Ätiologie .....	9
1.1.4.1	Genetische Faktoren .....	9
1.1.4.2	Hormonelle Faktoren .....	10
1.1.4.3	Infektionen .....	11
1.1.4.4	Lokale Faktoren .....	11
1.1.4.5	Autoimmune Faktoren .....	11
1.1.5	Assoziierte Autoimmunkrankheiten .....	12
1.1.5.1	Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen .....	13
1.1.5.2	Hashimoto Thyreoiditis .....	13
1.1.5.3	Morbus Basedow .....	14
1.1.5.4	Psoriasis vulgaris .....	15
1.1.5.5	Alopezia Areata, Vitiligo und Zirkumskripte Sklerodermie .....	16
1.1.5.6	Rheumatoide Arthritis .....	16
1.1.6	Klinische Merkmale des Lichen sclerosus .....	17
1.1.6.1	Klinik bei Frauen und Mädchen .....	18
1.1.6.2	Klinik bei Jungen und Männern .....	19
1.1.6.3	Extragenitaler LS bei Frauen und Männern .....	21
1.1.7	Histologie .....	22
1.1.8	Differenzialdiagnosen .....	23
1.1.8.1	Zirkumskripte Sklerodermie .....	23
1.1.8.2	Lichen ruber planus .....	24
1.1.9	Verlauf und Komplikationen des Lichen sclerosus .....	24
1.1.9.1	Vulvakarzinom .....	25
1.1.9.2	Peniskarzinom .....	25
1.1.10	Therapie .....	26
1.1.10.1	Grundlagen .....	26
1.1.10.2	Glukokortikoide: Clobetasol 0,05% und Mometasonfuroat 0,1% .....	26
1.1.10.3	Hormonelle Therapie: Testosteron und Progesteron .....	28

1.1.10.4 Calcineurininhibitoren: Pimecrolimus und Tacrolimus .....	28
1.1.10.5 Andere Therapieverfahren: Chirurgie, Kryochirurgie, PUVA und Laser .....	29
1.1.10.6 Supportive Therapiemaßnahmen .....	30
1.1.11 Follow-up .....	30
1.2 Zielsetzung .....	31
<b>2 Patienten und Methoden .....</b>	<b>32</b>
2.1 Patientenkollektiv und klinische Kriterien .....	32
2.2 Datenrecherche .....	32
2.3 Erfassung assoziierter Erkrankungen .....	33
2.4 Erfassung serologischer Parameter .....	34
2.5 Auswertung und statistische Analyse .....	35
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>37</b>
3.1 Geschlechter- und Altersverteilung .....	37
3.2 Anatomische Lokalisation .....	38
3.3 Prävalenz assoziierter Autoimmunerkrankungen .....	39
3.4 Serologische Autoimmunparameter .....	42
3.4.1 Antinukleäre Antikörper (ANA) .....	42
3.4.2 Extrahierbare nukleäre Antikörper (ENA) .....	42
3.4.3 Antikörper gegen DNS und ASMA .....	43
3.4.4 Schilddrüsenantikörper (TG-AK und TPO-AK) .....	43
3.4.5 Zirkulierende Immunkomplexe, Komplementfaktoren und Rheumafaktor (CIC, c3 c4, RF) .....	43
3.5 Auswertung der serologischen Autoimmunparameter .....	44
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>46</b>
4.1 Geschlechts- und Altersverteilung .....	46
4.2 Anatomische Lokalisation .....	46
4.3 Prävalenz der assoziierten Autoimmunerkrankungen .....	47
4.4 Serologische Autoimmunparameter .....	50
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>53</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>Danksagungen .....</b>	<b>64</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>65</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>66</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	LS Manifestation an der Vulva.....	19
<b>Abb. 2:</b>	LS Manifestation am Präputium.....	20
<b>Abb. 3:</b>	LS Manifestation im Bereich der Clavicula .....	21
<b>Abb. 4:</b>	LS Manifestation im Bereich des Abdomens .....	22
<b>Abb. 5:</b>	Anatomische Lokalisation des LS bei Männern und Frauen.....	39
<b>Abb. 6:</b>	Prävalenz assoziierter Autoimmunerkrankungen bei Männern und Frauen.....	41
<b>Abb. 7:</b>	Prävalenz serologischer Autoimmunparameter bei Männern und Frauen .....	45

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tab. 1:</b>	Begleitende Erkrankungen im Patientenkollektiv .....	34
<b>Tab. 2:</b>	Serologische Autoimmunparameter im Patientenkollektiv .....	35
<b>Tab. 3:</b>	Demografische Charakteristika der 532 LS Patienten.....	37
<b>Tab. 4</b>	Verteilung der betroffenen Körperstellen.....	39
<b>Tab. 5:</b>	Verteilung autoimmuner Krankheiten bei LS Patienten.....	41
<b>Tab. 6:</b>	Verteilung serologischer Autoimmunparameter der 532 LS Patienten.....	45

## Abkürzungsverzeichnis

AA .....	Alopezia Areata
AK .....	Antikörper
AMA.....	Antimitochondriale Antikörper
ANA.....	Antinukleäre Antikörper
Anti-CCP .....	Antikörper gegen citrullinierte cyclische Peptide
Anti-ds-DNS-AK....	Anti-Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure-Antikörper
Anti-Jo-1AK .....	Anti-Jo1-Antikörper
Anti-Smith .....	Antikörper gegen smith Antigene
Anti-ss-DNS-AK ....	Anti-Einzelstrang (single strang)-Desoxyribonukleinsäure- Antikörper
ASL-AK.....	Antikörper gegen Antistreptolysin
ASMA.....	Anti-smoth-muscle-Antikörper
c3 .....	Komplementfaktor 3
c4 .....	Komplementfaktor 4
CED .....	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CRP	C-reaktives Protein
CIC.....	Zirkulierender Immunkomplex
CU.....	Colitis Ulcerosa
D.M.....	Diabetes Mellitus
DPCP .....	Diphenylcyclopropenon
ELISA .....	Enzyme-linked immuno sorbent assay
ENA .....	Extrahierbare nukleäre Antigene
FA .....	Familienanamnese
HLA .....	Human Leucocyte Antigen
HPV .....	Humanes Papillomavirus
HT .....	Hashimoto Thyreoiditis
IgG .....	Immunglobulin Gamma
IgM .....	Immunglobulin M
IL .....	Interleukin
LP.....	Lichen Planus
LS.....	Lichen Sclerosus
M.....	Morbus

PUVA .....	Psoralen Ultraviolettstrahlung
RF .....	Rheumafaktor
SD .....	Schilddrüse
SLE .....	Systemischer Lupus Erythematoses
SS-A/Ro-AK.....	Anti-Ro/SSA-Antikörper
SS-B/La-AK .....	Anti-La/SS-B-Antikörper
SZ.....	Squamöses Zellkarzinom
T3 .....	Trijodthyronin
T4.....	Thyroxin
TG-AK.....	Antikörper gegen Thyreoglobulin
TNF alfa.....	Tumor-Nekrose-Faktor $\alpha$
TPO-AK.....	Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase
TRAK .....	Antikörper gegen den TSH-Rezeptor
TSH.....	Thyreoidea stimulierendes Hormon
UVA.....	Ultraviolett Bestrahlung
VIN .....	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
ZS.....	Zirkumskripte Sklerodermie

# 1 Einleitung

## 1.1 Der Lichen Sclerosus

### 1.1.1 Definition

Der Lichen Sclerosus ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die 1887 das erste Mal beschrieben wurde (Pugliese, et al., 2007, Fistarol and Itin, 2013, Val and Almeida, 2005). Die Erkrankung ist nicht infektiös, zeigt einen chronischen Verlauf und ist charakterisiert durch weiß verfärbte Plaques, die zur Atrophie neigen. Die Krankheit befällt vorwiegend die Anogenitalregion in beiden Geschlechtern und ist mit einigen anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert (Neill, et al., 2010, Fistarol and Itin, 2013, Val and Almeida, 2005). Es wird zwischen genitalem und extragenitalem LS unterschieden. Der genitale LS befällt bei Frauen hauptsächlich den Introitus vaginae, die kleinen Labien, die Klitoris und die Perianalgegend. Diese Regionen werden unter dem Begriff der „Achterfigur“ zusammengefasst, wobei die Vagina normalerweise nicht mit befallen ist (Regauer, et al., 2004, Fistarol and Itin, 2013). Das Hauptsymptom bei LS ist Juckreiz. Schmerzen und Dyspareunie können als Folge von Erosionen und Fissuren auftreten. Die Patientinnen klagen oftmals über besonders starke nächtliche Schmerzen, die erheblich den Schlaf beeinträchtigen (Neill, et al., 2010).

Bei Männern befällt der LS üblicherweise das Präputium, den Koronarsulcus und die Glans Penis. In selteneren Fällen kann der Penis Schaft betroffen sein. Für gewöhnlich steht Juckreiz nicht im Vordergrund. Die Patienten beklagen eine Verengung der Vorhaut, die mit der Zeit zur Phimose führen kann. Als Folgeschäden der Phimose resultieren erektile Dysfunktion und schmerzhafte Erektionen. Es können ebenfalls Läsionen und damit bedingte Veränderungen bei der Miktion auftreten (Neill, et al., 2010).

Der extragenitale LS verteilt sich typischerweise auf den Stamm und die Extremitäten, und hier insbesondere axillar, um den Bauchnabel und die Brustwarzen (Meffert, et al., 1995, Fistarol and Itin, 2013). Bei extragenitalen Läsionen findet sich meist kein Juckreiz. Aus kosmetischer Sicht fühlen sich die Patienten jedoch durch die Läsionen beeinträchtigt (Tasker and Wojnarowska, 2003, Val and Almeida, 2005).

### 1.1.2 Terminologie

Was heutzutage unter dem Begriff Lichen Sclerosus zusammengefasst wird, wurde das erste Mal von dem französischen Arzt Francois Henri Hallopeau (1842-1919) 1887 beschrieben (Val and Almeida, 2005, Fistarol and Itin, 2013). Er berichtete über eine Patientin mit konfluierenden Pappeln am Stamm und an den Armen, sowie gleichzeitigen Pruritus und Lichenifikation der Vulva (Hallopeau, 1887). Er fand bei weiteren Patienten Veränderungen im Bereich des Mundes. Deshalb nahm er an, dass es sich um eine atrophe Form des Lichen planus handelt und gab der Erkrankung den Namen „lichen plan atrophique“ (Hallopeau, 1896).

Im Jahr 1892 beschrieb Darier die typischen histologischen Merkmale und nannte diese Krankheit „lichen plan scléreux“. In den Jahren danach wurden mehrere Begriffe verwendet. Retrospektiv betrachtet handelte es sich dabei um Synonyme derselben klinischen und histologischen Erkrankung. Dazu gehörten unter anderem „kartenblattförmige Sclerodermie“, „Weißflecken Dermatose“, „Lichen albus“, „Lichen planus sclerosus et atrophicus“, „Dermatitis lichenoides chronica atrophicans“ und „Balantitis xerotica obliterans“ (Meffert, et al., 1995).

Heutzutage wird fast ausschließlich der Begriff „Lichen Sclerosus“ verwendet. Dieser wurde 1976 von der International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) eingeführt. Die ISSVD formulierte ebenfalls eine eindeutige Klassifizierung anhand der histologischen Kriterien. Der Zusatz „et atrophicus“ wurde aus der Leitlinie gestrichen (Friedrich, 1976).

### 1.1.3 Epidemiologie

Der LS ist eine relativ häufige Dermatose. Die genaue Prävalenz der Krankheit ist jedoch schwer einzuschätzen und wahrscheinlich unterschätzt. Zum einen basiert die Unterschätzung auf der Tatsache, dass einige Patienten durchaus asymptomatisch sind und deshalb nie vom Arzt gesehen werden.

Darüber hinaus ist die Zuordnung zu einem bestimmten Fachgebiet manchmal schwierig. Diejenigen, die doch einen Arzt aufsuchen, werden von verschiedenen Disziplinen wie Dermatologie, Gynäkologie und Urologie gesehen und behandelt (Neill, et al., 2010). Andere Patienten mit Beschwerden sind wegen der anogenitalen Lokalisation oft zu verschüchtert und gehemmt, um einen Arzt zu konsultieren (Powell and Wojnarowska, 1999).

Der LS wurde in allen Altersgruppen und in beiden Geschlechtern beobachtet. In erster Linie sind jedoch Frauen zwischen 40 und 60 Jahren betroffen (Monsálvez, et al., 2010). Wallace

stellte in einer großen Populationsstudie von 1971 eine geschlechtsspezifische Verteilung des LS Frau zu Mann von 10 zu 1 fest (Wallace, 1971). Bei Frauen lässt sich genitaler LS vor allem in zwei Altersgruppen beobachten – vor der Pubertät und nach der Menopause (Fistarol and Itin, 2013). Postmenopausal weisen Frauen die höchste Krankheitsinzidenz auf, gefolgt von präpubertären Mädchen (Powell and Wojnarowska, 2001).

Bei Männern beginnt die Erkrankung oft in der dritten Lebensdekade. Wie bei den Frauen kann LS auch bei Männern in zwei Altersgruppen beobachtet werden, bei Kindern und im Erwachsenenalter (Lipscombe, et al., 1997).

Bis zu 15% der an LS erkrankten Patienten sind Kinder (Smith and Quint, 2001). Häufig verbessert sich der kindliche LS spontan, allerdings können die Symptome in manchen Fällen bis ins Erwachsenenalter persistieren (Powell and Wojnarowska, 2002).

#### **1.1.4 Ätiologie**

Die Pathogenese des LS ist bislang nicht hinreichend bekannt und bleibt weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung. Die Forscher heutzutage gehen davon aus, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Ursächlich für den LS sind genetische, hormonelle, lokale und autoimmune Faktoren sowie Infektionen.

##### **1.1.4.1 Genetische Faktoren**

Es sind familiäre Fälle mit eineiigen (Meyrick Thomas and Kennedy, 1986) und zweieiigen (Cox, et al., 1986) Zwillingen sowie Fälle von Mutter und Tochter beschrieben worden (Powell and Wojnarowska, 1999). Verschiedene Untersuchungen mit recht widersprüchlichen Ergebnissen sind durchgeführt worden, um den Zusammenhang zwischen LS und dem HLA-Komplex des Menschen zu beweisen (Funaro, 2004). HLA-Komplex ist ein System aus Humane-Leukozyten-Antigenen, die auf der Zellmembran verankert sind und eine wesentliche Rolle bei der physiologischen Immunabwehr spielen. Der HLA-Komplex wird autosomal-kodominant vererbt und beeinflusst die individuelle Prädisposition für entzündliche Krankheiten (Powell, et al., 2000). Als erstes untersuchte Purcell et al. die Assoziation von LS mit dem HLA-Komplex, und fand eine bedeutende Verbindung zu HLA-A29 und –B44 (Purcell, et al., 1990). Obwohl kein signifikanter Zusammenhang mit den HLA-Klasse-I-Antigenen gezeigt werden konnte, wurde eine bedeutende Assoziation mit den HLA-Klasse-II-Antigenen, insbesondere DQ7, -8 und -9 gefunden. In einer Studie fand sich die Assoziation mit den DQ7, -8 oder -9, allein auftretend oder kombiniert, bei 78% der untersuchten Patienten, im Vergleich

zu 40% in der Kontrollgruppe (Marren, et al., 1995). Dieser Zusammenhang war umso deutlicher, je früher sich die Erkrankung in der Kindheit manifestierte. Eine Studie konnte HLA-DQ7 bei 66% der erkrankten weiblichen Patientinnen im Kindesalter nachweisen (Powell, et al., 2000). Aus den dargestellten Studienergebnissen geht hervor, dass das entsprechende HLA-Profil die Prädisposition für LS darstellt und für die Entstehung und Ausbreitung der Krankheit verantwortlich ist.

#### **1.1.4.2 Hormonelle Faktoren**

Obwohl LS in jedem Alter auftreten kann, wird der häufigste Krankheitsbeginn bei präpubertären Mädchen und postmenopausalen Frauen beobachtet. Diese Erkenntnis spricht für eine hormonelle Beteiligung in der Pathogenese des LS (Funaro, 2004). Die endogene Östrogenproduktion ist sowohl präpubertär als auch postmenopausal niedrig. Dies führte zu der Annahme einiger Autoren, dass Östrogen einen schützenden Effekt aufweist. Nichtsdestotrotz blieben lokale und systemische Therapien mit Östrogenen größtenteils erfolglos (Jones, 2008). Eine Störung im Androgen-Stoffwechsel wird ebenfalls als mittragender Faktor in der Entstehung des LS diskutiert. Eine Studie von Friedrich und Karla untersuchte den Testosteron Stoffwechsel von 30 Frauen mit genitalem LS vor und nach der Behandlung mit topischem Testosteron. Aufgrund der Ergebnisse vermuteten sie einen Defekt der 5-alpha-Reduktase, ein Enzym, welches den peripheren Androgen Stoffwechsel steuert und in der Genitalregion stark vertreten ist (Friedrich and Kalra, 1984). Andererseits konnten in einer anderen Studie von Shirer et al. keine Veränderungen der hormonellen Mengen festgestellt werden. So postulierten Feldmann et al., dass es einen Unterschied bezüglich der hormonellen Faktoren zwischen genitalem und extragenitalem LS geben muss. Interessanterweise konnten neuere Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen einer Störung im Androgen-Stoffwechsel und LS bestätigen (Hagedorn, et al., 2002). Auch der früher geltende therapeutische Nutzen lokaler Testosteronpräparate gilt heute als widerlegt (Smith and Haefner, 2004). Andere Studien zeigten einen Abfall der Androgen Rezeptoren bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien sowohl mit genitalem, als auch extragenitalem LS (Kohlberger, et al., 1998). Der Androgen Rezeptormangel könnte eine plausible Erklärung der Wirkungslosigkeit von Testosteron sein (Smith and Haefner, 2004). Trotz der hormonellen Komponente scheint sowohl der Gebrauch von oralen Kontrazeptiva, als auch Hormonersatztherapie keinen Vorteil bei der Behandlung oder Prophylaxe des LS zu bringen (Dalziel, 1995).

### **1.1.4.3 Infektionen**

Weiterhin werden Infektionen als mögliche Ursache von LS kontrovers diskutiert. Es sind mehrere Versuche unternommen worden, um die Assoziation zwischen *Borrelia burgdorferi* Infektion und LS nachzuweisen. Verschiedene Studien basierend auf serologischen Testungen, Kulturen, immunhistochemischen Nachweisen sowie Polymerase-Kettenreaktion lieferten bislang recht widersprüchliche Ergebnisse. *Borrelia* Spezies wurden in europäischen Studien in 34% der Fälle bei LS Patienten nachgewiesen. In amerikanischen Studien konnte diese Beobachtung nicht bestätigt werden (Fistarol and Itin, 2013). Diese Widersprüchlichkeit erklärt sich möglicherweise aus der geographisch unterschiedlichen Verteilung der Borreliose (Powell and Wojnarowska, 1999).

Die Spirochaete *Borrelia burgdorferi* ist verantwortlich für Acrodermatitis chronica atrophicans (Borrelieninfektion im Spätstadium), eine dermatologische Erkrankung, die einige dem LS ähnlich klinische und dermatologische Aspekte aufweist. Bislang konnten jedoch weder serologische noch PCR Tests einen eindeutigen Beweis für die Verbindung der beiden Krankheiten erbringen (Weide, et al., 2000).

### **1.1.4.4 Lokale Faktoren**

Lokale Faktoren scheinen ebenfalls eine, wenn auch untergeordnete Rolle bei der Entstehung von LS zu spielen. So beschreibt das Köbner-Phänomen das Entstehen von lichenoiden Läsionen an Hautstellen, die einer chronischen Verletzung ausgesetzt sind (Val and Almeida, 2005). Zu weiteren auslösenden Faktoren zählen laut Berichten chronische Hautirritationen durch Sonnenbrand (Milligan, et al., 1988) oder Strahlentherapie (Yates, et al., 1985). Ein anderer Bericht zeigte das Entstehen von LS in einer vom Oberschenkel entnommenen gesunden Spalthaut, die zur Vulva transplantiert wurde. Interessanterweise heilte die Haut nach der Rücktransplantation auf den Oberschenkel wieder aus (Whimster, 1973). Folglich scheinen dermale Faktoren den Stoffwechsel der Epidermis zu beeinflussen (Val and Almeida, 2005)

### **1.1.4.5 Autoimmune Faktoren**

Seit langem wird in der Wissenschaft schon über die Rolle der Autoimmunität bei der Pathogenese des LS diskutiert. Verschiedene Studien haben sich bereits mit autoimmunen Mechanismen bei LS Patienten beschäftigt. So fanden sich in einer Studie im Serum von 67% der Patienten mit LS zirkulierende Antikörper gegen ein spezielles Protein der Haut, das extrazel-

luläre Matrixprotein-1 (ECM1) (Oyama, et al., 2003). Eine andere Studie konnte bei einem Drittel der Patienten zirkulierende Autoantikörper gegen die Basalmembran (BP180 und BP230) nachweisen (Howard, et al., 2004). Obwohl der genaue Mechanismus, der zur Synthese dieser Antikörper führt, bislang nicht vollkommen verstanden ist, deuten die Ergebnisse auf eine humorale Autoimmunreaktion als Ursache des LS hin. Außerdem ist seit langer Zeit bekannt, dass bei LS Patientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung verschiedene Autoimmunkrankheiten deutlich öfter vorkommen. Die erhöhte Prävalenz von Autoimmunkrankheiten bei Patientinnen mit LS wurde in verschiedenen klinischen Studien bereits mehrfach belegt. Dabei bewegen sich die Prozentangaben für die Prävalenz der Autoimmunerkrankungen bei weiblichen LS Patientinnen zwischen 21,5% und 34% (Harrington and Dunsmore, 1981, Meyrick Thomas, et al., 1988). Am meisten vertreten waren in den Studien autoimmune Schilddrüsen Krankheiten und Hautkrankheiten wie Alopezia areata und Vitiligo, aber auch perniziöse Anämie. Dass SD-Erkrankungen vor allem bei weiblichen LS Patientinnen deutlich öfter vertreten sind, bestätigten bereits zwei Studien von Birenbaum und Cooper (Birenbaum: 30%, Cooper: 16,3%) (Birenbaum and Young, 2007, Cooper, et al., 2008). Im Gegensatz dazu konnten Untersuchungen mit männlichen Patientenkollektiven diese Assoziation bislang nicht bestätigen. Bei zwei durchgeführten Studien zeigten sich niedrige Prävalenzen für Autoimmunkrankheiten bei Männern (Edmonds, et al., 2012, Lipscombe, et al., 1997). Bei Kindern scheinen autoimmune Mechanismen ebenfalls keine Rolle zu spielen (Powell, et al., 2000).

### **1.1.5 Assoziierte Autoimmunkrankheiten**

Einige Autoimmunerkrankungen scheinen mit LS assoziiert zu sein. Die häufigsten Krankheiten sind Schilddrüsenerkrankungen wie Hashimoto Thyreoiditis und M. Basedow, die beide das Gleichgewicht der Schilddrüsenhormone beeinträchtigen und somit sowohl zu einer hyper- als auch hypothyreotischen Stoffwechsellage führen können. Außerdem sind chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie M. Crohn und Colitis ulcerosa, aber auch autoimmune Hauterkrankungen wie Vitiligo, Alopezia areata, zirkumskripte Sklerodermie und Psoriasis und schließlich Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wie rheumatoide Arthritis, M. Bechterew und Sjögren Syndrom damit assoziiert. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über einige wichtige Erkrankungen, die im Zusammenhang mit LS stehen, gegeben.

### **1.1.5.1 Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen**

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen sind multifaktorielle, genetisch vererbare Krankheiten, die durch gestörte Immunregulation zustande kommen. Durch die gestörte Immunantwort und das fehlende Erkennen körpereigener Proteine und Polypeptide kommt es im Laufe der Erkrankungen zu Mutationen in Lymphozyten, woraufhin sich verschiedene Krankheitsentitäten manifestieren können. Zu diesen gehören vor allem die chronisch lymphozytäre Thyreoiditis (auch Hashimoto Thyreoiditis genannt) und die immunogenetisch vermittelte Hyperthyreose (auch Morbus Basedow genannt). Autoimmune Schilddrüsen Krankheiten sind häufig mit autoimmunen Erkrankungen anderer Organe assoziiert wie Diabetes Mellitus Typ I, rheumatoide Arthritis, perniziöse Anämie, M. Addison, Zöliakie und autoimmunen Bindegewebskrankungen wie SLE, Sklerodermie, Vaskulitiden, aber auch LS. Alle Altersgruppen und beide Geschlechter können betroffen sein, allerdings finden sich die Krankheiten öfter bei Frauen. Spezifische Antikörper sind bei beiden Erkrankungen in vielen Fällen vorzuweisen. Die Prävalenz der typischen AK steigt mit dem Alter (Lapcevic, 2005). Im Folgenden werden sowohl HT als auch M. Basedow näher erläutert.

### **1.1.5.2 Hashimoto Thyreoiditis**

Die chronisch lymphozytäre Thyreoiditis ist charakterisiert durch die Entwicklung einer Struma (atrophische Form findet sich seltener), gestörter SD-Funktion (initial findet sich in manchen Fällen eine Hyperthyreose, die mit Voranschreiten der Erkrankung in eine latente oder manifeste Hypothyreose übergeht) und das Vorhandensein typischer AK gegen Thyreoglobulin und thyreoidale Peroxidase. Die Prävalenz der TPO-AK korreliert in den meisten Fällen mit histologisch nachweisbarer lymphozytärer Organinfiltration (Djurica, et al., 2005). Das weibliche Geschlecht ist ca. 8 Mal so häufig betroffen wie das männliche. Zur Diagnostik gehören neben Anamnese (positive Familienanamnese und Anamnese bezüglich des Vorliegens assoziierter Autoimmunkrankheiten), klinischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren wie Sonographie vor allem auch Labordiagnostik mit Bestimmung der SD-Hormone sowie TPO- und TG-AK. Klinisch können sowohl lokale als auch systemische Manifestationen auftreten. Lokale Manifestationen sind durch die Kompression der anatomisch naheliegenden Strukturen bedingt und beinhalten Dysphonie, Dyspnoe und Dysphagie. Systemische Manifestationen werden durch den Funktionsverlust mit daraus resultierender Hypothyreose hervorgerufen. Mit Voranschreiten der Erkrankung stellen sich die typischen Symptome wie Müdigkeit, Antriebsarmut, Obstipation, Bradypnoe- und Bradykardieneigung, sowie Anämie und bei Frauen Oligomenorrhoe und Menometrorrhagien ein. Besonders im Anfangsstadium

bei Vorliegen einer hyperthyreotischen Stoffwechsellage ist es schwierig, die HT von M. Basedow abzugrenzen. Die Therapie ist immer symptomatisch ausgerichtet. Das Ziel sollte eine Wiederherstellung einer euthyreotischen Stoffwechsellage durch Hormonsubstitution mit L-Thyroxin sein. Liegt eine atrophische Thyreoiditis vor, so ist eine lebenslange Hormonsubstitution indiziert. Bei signifikanter Kompression der umgebenden zervikalen Strukturen sowie bei unklaren, nicht eindeutig als benigne klassifizierbaren Knoten ist eine oftmals eine chirurgische Intervention notwendig (Caturegli, et al., 2014).

### **1.1.5.3 Morbus Basedow**

Typische klinische Charakteristika des M. Basedow sind Struma mit hyperthyreotischer Stoffwechsellage, endokrine Orbitopathie und das Vorhandensein typischer AK gegen den TSH-Rezeptor. Die Antikörper greifen die SD Follikel an der Plasmamembran an und bewirken damit die pathologische Aktivierung der zellulären Funktion. Durch die übersteigerte Aktivierung der SD Follikel entwickelt sich eine Hyperthyreose. Darüber hinaus kommt es, bedingt durch eine autoimmune Reaktion gegen das retrobulbäre Bindegewebe, in 40-70% der Fälle zur endokrinen Orbitopathie. Das weibliche Geschlecht ist 7-10 Mal häufiger betroffen als das männliche. Am meisten sind Patienten zwischen 30 und 50 Jahren betroffen (Djurica, et al., 2005). Symptomatisch steht die Hyperthyreose im Vordergrund. Patienten beklagen oft eine innere Unruhe, Gewichtsabnahme, vermehrte Tachykardie- und Schweißneigung, arterielle Hypertonie und Diarrhoen. Kurz nach der Manifestation der Hyperthyreose entwickelt sich die endokrine Orbitopathie, die allerdings initial von vielen Patienten nicht wahrgenommen wird. Typische Symptome der Orbitopathie sind Exophtalmus, periorbitale Schwellung, Fremdkörpergefühl und Visuseinschränkung. Darüber hinaus kann es, bedingt durch die Verhärtung des prätibial gelegenen Bindegewebes, zu einem Myxödem kommen. Diagnostisch steht neben der Anamnese, körperlicher Untersuchung und bildgebenden Verfahren vor allem Labordiagnostik im Vordergrund. Supprimiertes TSH in Kombination mit erhöhten T3- und T4- Werten stellt eine typische Konstellation der Hyperthyreose dar. Des Weiteren lassen sich in 70-90% der Fälle AK gegen den TSH-Rezeptor nachweisen. Therapeutisch kommen medikamentöse Therapie mit Thyreostatika, ablativ Therapie mit Radiojod und chirurgische Verfahren zum Einsatz. Die endokrine Orbitopathie bessert sich häufig mit der Einstellung einer euthyreotischen Stoffwechsellage. Kommt es nicht von allein zur Besserung der Beschwerden, können additive Verfahren wie Retrobulbärbestrahlung und operative Fettgewebsresektion eingesetzt werden (Menconi, et al., 2014).

#### 1.1.5.4 Psoriasis vulgaris

Hierbei handelt es sich um eine sehr häufige, episodisch rezidivierende oder chronisch-stationär verlaufende Hauterkrankung, die durch autoimmunologische Entzündungsvorgänge, epidermale Hyperproliferation sowie Gefäßproliferation bedingt ist. Die Krankheit betrifft beide Geschlechter, tritt meistens vor dem 40. Lebensjahr auf und befällt typischerweise Ellenbogen-, Kniestreckseiten, Lumbalregion und behaarte Kopfhaut. Schätzungsweise sind 2% der Bevölkerung an Psoriasis vulgaris erkrankt. Die Krankheit weist meistens einen schubarartigen Verlauf mit unterschiedlich großen, scharf begrenzten, erythematösen und silbrig schuppigen ovalen Herden auf. Die Schuppungen sind das Resultat einer hyperproliferativen Epidermis mit vorzeitiger Reifung der Keratinozyten und daraus resultierender Verhornungsstörung der Epidermis mit Zellkernresten im Stratum corneum (Parakeratose). Im Vergleich zu gesunder Haut ist die Mitoserate der basalen Keratinozyten erhöht. Hieraus resultiert eine Verbreiterung des Stratum spinosum mit prolongierten Reteleisten. In der oberen und mittleren Dermis finden sich diffus verteilte lymphozytäre Entzündungsinfiltrate (Nestle, et al., 2009). Als eine Systemerkrankung ist Psoriasis vulgaris häufig assoziiert mit einem metabolischen Syndrom sowie mit daraus resultierenden erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren (Tupikowska, et al., 2014). Außer der Haut sind bei ca. 40% der Patienten Nägel und bei ca. 30% der Patienten Gelenke betroffen. Die Arthritis psoriatica ist die wichtigste extrakutane Manifestation der Psoriasis und für die Prognose entscheidend. Studien zufolge ist die Gelenkmitbeteiligung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. (Liu, et al., 2014). Zur Behandlung der Psoriasis bieten sich insgesamt viele therapeutische Maßnahmen an. Alle verfügbaren Modalitäten wirken rein symptomatisch und können keine Heilung erzielen. Die Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Bei leichten Formen kommen topische Therapien wie Teer Anwendungen, dithranolhaltige Salben, Vitamin-D3-Derivate, topische Retinoide und Kortikosteroide zum Einsatz. Bei ausgeprägten Varianten können PUVA, aber auch systemische Therapien wie Fumarsäurederivate, orale Retinoide, Immunsuppressiva wie Methotrexat und Ciclosporin eingesetzt werden. In den letzten Jahren sind zahlreiche molekulare Mechanismen in der Entstehung der Psoriasis erforscht worden, was zur Entwicklung und Zulassung zielgerichteter Therapien mit den sogenannten Biologika führte. Etanercept, Adalimumab und Infliximab sind zur Behandlung der Plaque-Psoriasis bzw. Psoriasisarthritis zugelassen und zahlreiche neue Biologika befinden sich derzeit in der Entwicklung (Pinto-Almeida, et al., 2014).

### **1.1.5.5 Alopecia Areata, Vitiligo und Zirkumskripte Sklerodermie**

Die Alopecia areata oder „kreisrunder Haarausfall“ ist eine relativ häufige (Prävalenz beträgt ca. 0,1% bis 0,2% der Bevölkerung) Erkrankung wahrscheinlich autoimmunologischer Genese, die sich meist im jungen Alter manifestiert (bis zu 66% der Patienten sind jünger als 30 Jahre) und keine Geschlechtspräferenz zeigt. AA ist mit einem erhöhten Risiko anderer Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses, Vitiligo und SD-Erkrankungen assoziiert. Charakteristischerweise findet man am Anfang am behaarten Kopf eine oder mehrere, kleine, haarlose Areale, die weder entzündlich noch erythematös erscheinen, keine Beschwerden verursachen und sich mit Voranschreiten der Krankheit zentrifugal ausbreiten. Im Extremfall kann die AA sich über die Alopecia totalis (kompletter Verlust der Kopfbehaarung) bis hin zu Alopecia universalis (zusätzlicher Verlust der Körperbehaarung) ausbreiten. Die Therapie der AA stellt sich schwierig dar. Topische oder systemische Glukokortikoide, intrakutane Injektionen von Triamcinolon-Kristallsuspensionen, topische immunmodulatorische Therapie mit Dithranol, DPCP- und PUVA-Therapien werden angewandt. Allerdings kommt es in therapiefreien Intervallen oft zu schubartigen Rezidiven, so dass vor jeder Therapie eine genaue Nutzen-Risiko Analyse erfolgen muss (Gilhar, et al., 2012).

Bei Vitiligo handelt es sich um eine recht häufige autoimmunologisch induzierte Hauterkrankung, bei der es in betroffenen Arealen zur selektiven Destruktion der Melanozyten kommt. Durch die Zerstörung der Melanozyten erscheinen die betroffenen Hautareale depigmentiert. Die Pathogenese ist bislang nicht abschließend geklärt. Wahrscheinlich spielen genetische, autoimmunologische und Umweltfaktoren eine Rolle (Spritz, 2006). Die Hälfte der Patienten erkrankt vor dem 18. Lebensjahr. Therapeutisch kommen PUVA, Schmalspektrum UVA, Carbon Dioxid Laser und gelegentlich Glukokortikoide zum Einsatz (Huggins, et al., 2005).

### **1.1.5.6 Rheumatoide Arthritis**

Bei rheumatoider Arthritis handelt es sich um eine systemische Bindegewebserkrankung entzündlicher Genese und unklarer Ätiologie. Das Hauptcharakteristikum ist eine chronische Synovialitis, die entweder einen remittierenden oder schubweisen Verlauf zeigt. Charakteristisch ist ein symmetrischer Befall peripherer Gelenke, der über eine erosive Gelenkentzündung zur Deformität und Destruktion der betroffenen Stellen führt. Hauptsymptome sind die durch die Gelenkdestruktion bedingte Morgensteifigkeit mit den klassischen Entzündungszeichen. Die betroffenen Gelenke sind schmerzhaft geschwollen, überwärmt und in der Bewegung eingeschränkt. Betroffen sind vor allem die Fingergrund- und Fingermittelgelenke sowie die Handgelenke, wobei meistens ein symmetrischer Befall beider Seiten vorliegt. Weiterhin

können andere periphere Gelenke wie das Schultergelenk, Ellenbogengelenk, Kniegelenk und Sprunggelenk betroffen sein. Ebenso werden das Kiefergelenk und die kleinen Gelenke der Wirbelsäule befallen. Diagnostisch sind die „Klassifikationskriterien der American Rheumatism Association für die rheumatoide Arthritis“ richtungsweisend (Firth, 2011). Neben der typischen Anamnese und charakteristischen Röntgenveränderungen steht vor allem die serologische Bestimmung bestimmter AK im Vordergrund. Bei bis zu 80% der Patienten sind entweder RF oder Anti-CCP-AK oder beide in Kombination vorhanden. Insbesondere für rheumafaktornegative Patienten ist die Bestimmung der Anti-CCP-AK diagnoseweisend, da diese AK eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen. Häufig können ebenfalls ANA nachgewiesen werden. Mit Voranschreiten der Krankheit treten extraartikuläre Organmanifestationen hinzu. Diese können fast alle Organsysteme betreffen und sind oft prognoselimitierend. Therapeutisch kommen nicht steroidale Antirheumatika, Glukokortikoide, Antimalariamittel, Goldpräparate, Methotrexat, sowie verschiedene Immunsuppressiva und Biologicals zum Einsatz. Ergänzend profitieren die Patienten von einer frühzeitigen physikalischen Therapie (Scott, et al., 2010).

#### **1.1.6 Klinische Merkmale des Lichen sclerosus**

Prinzipiell kann der LS jegliche Lokalisation an der gesamten Haut zeigen und manifestiert sich sowohl genital als auch extragenital (Kaur, et al., 2002). Die wichtigsten LS Studien haben jedoch gezeigt, dass diese Erkrankung in 85-98% der Fälle anogenital lokalisiert ist. Extragenitale Manifestationen finden sich in 15-20% der Fälle, und zwar sind Frauen hiervon viel häufiger betroffen als Männer (Meffert, et al., 1995). Extragenitale Läsionen betreffen meistens Rücken, Stammvorderseite, Hals, Achselhöhlen, Extremitäten und Schlüsselbein (Meyrick Thomas, et al., 1988). Die genitalen Manifestationen zeigen sich bei Frauen mit 97,5% an der Vulva und in der Perianalgegend (Meyrick, 1986), bei Männern meistens am Präputium und an der Glans Penis (Meyrick Thomas, et al., 1988). In sehr seltenen Fällen sind die Lippen und die Mundhöhle betroffen. Im Gegensatz zu genitalen Läsionen, die oft schwerwiegende Symptome hervorrufen, sind die extragenitalen Manifestationen in den meisten Fällen asymptomatisch (Val and Almeida, 2005).

Das am häufigsten genannte Symptom beim genitalen LS ist Juckreiz, der typischerweise nachts stärker wird (Cooper, et al., 2008).

### 1.1.6.1 Klinik bei Frauen und Mädchen

Die Klinik des LS präsentiert sich in mehreren unterschiedlichen Stadien. Typischerweise präsentiert sich der frühe LS als weißliche polygonale Papeln (Meffert, et al., 1995). Weitere frühe Manifestationen sind petechiale Blutungen und blasse Maculae, die sich im weiteren Verlauf weißlich verfärben. Später zeigen sich die Veränderungen als Pigmentierungsstörungen und Alopezie Areale (Regauer, et al., 2004). Diese Erscheinungen glänzen oft und erinnern in ihrem Aussehen an Pergamentpapier (Powell and Wojnarowska, 1999). Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es zu einer unterschiedlich starken Atrophie der betroffenen Areale. Der späte LS bei Frauen ist durch die Obliteration der kleinen Labien und anderer periklitoralen Strukturen charakterisiert (Meffert, et al., 1995). In dramatischen Fällen kann die Atrophie bis zum kompletten Schwund der kleinen Labien und der Klitoris führen (Powell and Wojnarowska, 1999). Obwohl weder Vagina noch Zervix mit betroffen sind, kann der Introitus stark eingeengt werden. Gabelförmige Adhäsionen können entstehen, die während des Geschlechtsverkehrs oder körperlicher Untersuchung einreißen und so zu erheblichen Schmerzen führen können. Eine ausführliche mukokutane Untersuchung ist für die korrekte Diagnosestellung unabdingbar (Funaro, 2004).

Die Läsionen bei Mädchen und erwachsenen Frauen unterscheiden sich geringfügig. Die kleinen Hautblutungen können allerdings irreführend als Hinweis für sexuellen Missbrauch verstanden werden (Handfield-Jones, et al., 1987). Kommt noch die Atrophie hinzu, muss diese klinische Beobachtung durch sorgfältige Untersuchung und Anamnese von sexuellem Missbrauch abgrenzt werden. Nur so kann die Verwechslung und eine falsche Anschuldigung verhindert werden (Powell and Wojnarowska, 2001). Die Bestätigung der Diagnose schließt keinesfalls den sexuellen Missbrauch aus, da LS in manchen Fällen durch das vorher beschriebene Köbner-Phänomen verursacht werden kann (Warrington and de San Lazaro, 1996). Bei älteren Mädchen mit fehlendem Behandlungserfolg bzw. gleichzeitig vorhandener sexuell übertragbarer Infektion oder anderen Zeichen sexueller Belästigung sollte ein begründeter Verdacht aufkommen (Neill, et al., 2010). Während der Menarche konnte eine spontane Besserung bis zum Ausheilen der Krankheit in einigen Fällen beobachtet werden. Allerdings gibt es immer noch keine genauen Daten darüber, ob diese Patientinnen im weiteren Verlauf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms aufweisen (Powell and Wojnarowska, 1999).

Wie oben bereits erwähnt, beklagen die Patientinnen am meisten den ausgeprägten quälenden Pruritus im Bereich der Vulva. Der Juckreiz ist nachts besonders stark (Neill, et al., 2010).

Schmerzen beim Wasserlassen, sowie erhöhte Empfindlichkeit der betroffenen Haut sind ebenfalls häufig (Wallace, 1971). Dysurie, Dyspareunie, sowie anale und genitale Blutungen werden ebenfalls berichtet. Schmerzhaft anale Fissuren haben Obstipationen zur Folge (Berth-Jones, et al., 1991). In fortgeschrittenen Fällen können die Betroffenen durch die Ausbildung einer Stenose des Introitus keinen Geschlechtsverkehr mehr ausüben, selbst wenn Vagina und Zervix nicht involviert sind (Powell and Wojnarowska, 1999). Eine anonyme Befragung der LS Patientinnen bestätigte die schwerwiegende Symptomatik. Die Ergebnisse zeigten, dass die Krankheit einen entscheidenden Einfluss auf die Sexualität der betroffenen Patientinnen jedes Alters hat. Die Frauen bestätigten Symptome wie Dyspareunie, Aparenie, Schwierigkeiten beim Orgasmus sowie drastische Reduktion der Geschlechtsverkehrshäufigkeit (Dalziel, 1995).



**Abb. 1:** LS Manifestation an der Vulva

#### **1.1.6.2 Klinik bei Jungen und Männern**

Beim erwachsenen Mann befällt der LS üblicherweise die Vorhaut, den Sulcus coronarius und die Glans penis. Seltener sind die perianale Region und der Penisschaft betroffen (Neill, et al., 2010). Eine retrospektive Studie von 522 Patienten zeigte, dass in 57% der Fälle die Vorhaut und die Glans, in 4% der Meatus und in 20% die Urethra betroffen waren (Depasquale, et al., 2000).

Das Hauptproblem ist hier die Vorhautverengung, die in manchen Fällen zur erektilen Dysfunktion und schmerzhaften Erektionen führen kann. Einem Bericht zufolge konnten 30% der

untersuchten Phimose Fälle auf LS zurückgeführt werden (Aynaud, et al., 1999), während sich bei einem anderen Bericht nur 11% ergeben haben (Liatsikos, et al., 1997). Außerdem können Schmerzen, Brennen, Schwierigkeiten beim Zurückziehen der Vorhaut, Dysurie und schwacher Urinstrahl resultieren (Pugliese, et al., 2007). Juckreiz findet sich wesentlich seltener als bei Frauen (Neill, et al., 2010). Allerdings ist bei Männern oft die Urethra mit betroffen, während das Gleiche für Frauen nicht dokumentiert werden konnte (Laymon, 1951). Meistens beginnt die Ausbreitung am Meatus. Mit Voranschreiten der Krankheit kann aber auch die proximale Urethra betroffen werden, was oft zur Obstruktion führt (Venn and Mundy, 1998).

Bei Jungen finden sich die Läsionen hauptsächlich an der Vorhaut und weniger im Bereich der Glans. Perianalgegend ist wie bei erwachsenen Männern äußerst selten befallen. Die Vorhautverengung führt meistens wie bei Erwachsenen zur kompletten Phimose. Verschiedene Studien brachten unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Präsenz von LS bei Patienten mit Phimose von 14% zu 100% hervor (Chalmers, et al., 1984, Kiss, et al., 2005, Meuli, et al., 1994). Wegen der assoziierten Phimose wird in den meisten Fällen eine Zirkumzision angestrebt (Pugliese, et al., 2007).



**Abb. 2:** LS Manifestation am Präputium

### 1.1.6.3 Extragenitaler LS bei Frauen und Männern

Extragenitale Läsionen verteilen sich hauptsächlich auf die inneren Oberschenkel, den vorderen Stamm, Nacken, Schultern und Handgelenke (Pugliese, et al., 2007). Seltener finden sich Läsionen infraorbital, auf dem behaarten Kopf, an den Handinnenflächen und Fußsohlen, in den Achselhöhlen oder am Skrotum (Meffert, et al., 1995). Eine Beteiligung der Nägel kann ebenfalls vorkommen (Ramrakha-Jones, et al., 2001). Es gibt ebenfalls Berichte von einer Beteiligung der oralen Mukosa. Allerdings ist diese extrem selten und betrifft hauptsächlich Wangen, Gaumen und Lippen (Jensen, et al., 2002). Die Zunge kann ebenfalls mit betroffen sein (Kaur, et al., 2002). In manchen Fällen ist es schwer die oralen Läsionen vom Lichen planus abzugrenzen (Marren, et al., 1995). Extragenitale und genitale Läsionen ähneln sich aus morphologischer Sicht. Typischerweise finden sich porzellanweiße Plaques, die leicht erhaben sind und an der Oberfläche Follikelmündungen und Hautblutungen aufweisen. In manchen Fällen ist es schwer, morphologisch zwischen extragenitalen LS Läsionen und Morphea (dem Plaque-Typ der Zirkumskripten Sklerodermie) zu unterscheiden (Neill, et al., 2010). Klinisch wird zwischen einer erheblich ausgeprägten bullösen Form (Ballester, et al., 2009), sowie weniger auffälligen ringförmigen, keratotischen und „blaschkoiden“ Varianten unterschieden (Criado, et al., 2002). In der Regel sind von den extragenitalen Läsionen fast ausschließlich nur Frauen betroffen (Neill, et al., 2010). Insgesamt sind die extragenitalen Veränderungen im Regelfall symptomlos (Tasker and Wojnarowska, 2003). Sie stellen für die Patienten hauptsächlich ein kosmetisches Problem dar (Val and Almeida, 2005).



**Abb. 3:** LS Manifestation im Bereich der Clavicula



**Abb. 4:** LS Manifestation im Bereich des Abdomens

### 1.1.7 Histologie

Die Histopathologie von LS in fortgeschrittenen Stadien weist unverwechselbare Merkmale auf. Eine Biopsie mit histologischer Untersuchung stellt demnach ein unabdingbares Instrument zur Verifizierung der Diagnose und hilft dabei Lichen sclerosus gegenüber Differentialdiagnosen wie Lichen planus, Morphea, Lichen simplex und vernarbendem Pemphigoid abzugrenzen (Fung and LeBoit, 1998). Dagegen stellt sich das histologische Bild im Anfangsstadium relativ uncharakteristisch dar (Regauer, et al., 2005). Charakteristische Merkmale des LS sind Atrophie der Epidermis mit Verlust der Reteleisten, Degeneration der Basalmembran, Hyperkeratose mit Follikelvermehrung, Ödembildung und Homogenisierung der kollagenen Faserbündel in der oberen Dermis mit einem darunterliegenden bandförmig angeordneten lymphozytären Infiltrat (Funaro, 2004). Abhängig vom Stadium der Erkrankung finden sich histologische Unterschiede in den einzelnen Hautschichten.

In der Epidermis zeigt die Frühform des LS eine kompakte Orthohyperkeratose mit zusätzlichen follicularen Hyperkeratosen, die jedoch im Schleimhautbereich vollständig fehlen können. Die Reteleisten fehlen oft vollständig. Allerdings sind diese manchmal, typischerweise am Übergang zur Schleimhaut besonders ausgeprägt. Dort findet sich oft eine typische Degeneration der Basalzellen. Die Basalmembran ist entweder normal oder weist eine geringe Verbreiterung auf. Das lymphozytäre Infiltrat kann sich lichenoid oder interstitial präsentieren und ist in der Anfangsphase nur geringfügig ausgeprägt (Regauer, et al., 2004, Regauer, et al., 2005).

In der Dermis findet sich anfangs eine ödematöse Zone, die mit Homogenisierung und Schwellung der kollagenen Faserbündel einhergeht. Die Blut- und Lymphgefäße erscheinen erweitert und weisen oft Hämorrhagien auf. Die elastischen Fasern werden verdrängt oder

sind zum Teil gar nicht mehr nachzuweisen. Durch die Verbreiterung der Basalmembran und die Sklerosierung der Dermis kommt es zur Ausbildung einer Grenzzone. Unter dieser breitet sich das bandförmig angeordnete lymphozytäre Infiltrat in der unteren Dermis aus. Darüber hinaus nimmt die Anzahl der Gefäße des oberen Gefäßplexus ab. Diese weisen deutliche Kaliberbersprünge auf und stellen sich oft dilatiert dar. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Atrophie der initial hyperplastischen Epidermis (Regauer, et al., 2004).

### **1.1.8 Differenzialdiagnosen**

Es gibt mehrere Erkrankungen, die differenzialdiagnostisch gegen den LS abgegrenzt werden müssen. Zu diesen gehören in erster Linie der erosive Lichen planus, die zirkumskripte Sklerodermie, das vernarbende Schleimhautpemphigoid und die genitale Psoriasis (Neill, et al., 2010). Im Folgenden werden die beiden wichtigsten Differentialdiagnosen des LS kurz erläutert.

#### **1.1.8.1 Zirkumskripte Sklerodermie**

Die zirkumskripte Sklerodermie, auch Morphea genannt, ist eine chronische, in Schüben verlaufende Bindegewebserkrankung, die meist auf die Haut begrenzt bleibt. Im Unterschied zu der systemischen Sklerodermie sind die inneren Organe nicht betroffen. Die Krankheit ist vor allem am Stamm und an den Extremitäten lokalisiert. Frauen erkranken häufiger als Männer. Betroffen sind vor allem Erwachsene zwischen 40 und 50 Jahren und Kinder zwischen 2 und 14 Jahren. Klinisch zeigt sich am Anfang ein rötliches entzündliches Infiltrat, welches sich zentrifugal ausbreitet und später zentral abblasst. Dort sklerosiert die Haut und erscheint als eine gelblich-weiße harte Platte, die von einem ringförmigen lividen Erythem umgeben wird. Diese Erscheinung wird „Lilacring“ genannt. Im Endstadium kommt es zur Atrophie der Haut mit Verlust von Hautanhangsgebilden, sowie zur Hyper- und Depigmentierung (Kreuter, 2012).

Mehrmals wurden Koexistenzen von Morphea und LS beschrieben. Beide Krankheiten können beim gleichen Patient und sogar an derselben Stelle vorkommen. Selbst im gleichen histopathologischen Schnitt kann eine Koexistenz beobachtet werden. Allerdings zeigt die Morphea weniger epidermale Veränderungen als LS und beim LS nehmen die Androgenrezeptoren mit der Krankheitsdauer deutlich ab, was eher für die eigene Krankheitsentität spricht. Im Endstadium zeigen sich jedoch erhebliche Ähnlichkeiten. Eine retrospektive Studie von Kreuter et al. bestätigte nochmal die hohe Prävalenz von LS in Patienten mit diagnostizierter zirkumskripter Sklerodermie (Kreuter, et al., 2012).

### **1.1.8.2 Lichen ruber planus**

Beim Lichen ruber planus handelt es sich um eine chronisch verlaufende, entzündliche Dermatose. Klinisch werden mehrere verschiedene LP Varianten unterschieden. Typischerweise sind die Beugeseiten der Handgelenke und Unterarme, aber auch Lumbalregion und Fußgelenke betroffen. Die Ätiologie ist bis dato unklar. Die Erkrankung manifestiert sich bevorzugt bei Erwachsenen beider Geschlechter um das 40.-60. Lebensjahr.

Klinisch zeigen sich rotbläuliche, polygonale, stecknadelkopf- bis reiskorngroße Papeln, die glänzen und zu größeren Herden konfluieren. Oft sind die Papeln mittig eingedellt und neigen in fortgeschrittenem Stadium zur Hyperpigmentierung. Ein charakteristisches Merkmal des LP und diagnostisch von größter Bedeutung ist die mukosale Wickmann-Steifung. Dabei handelt es sich um eine Ansammlung sehr zarter weißlicher Netze, die unter Lupenbetrachtung gut erkennbar sind. Die Wickmann-Streifen stellen die hyperplastischen Zellen des Stratum granulosum dar. Bei bis zu 75% der Patienten treten zusätzlich zu dem Hautbefall Schleimhautveränderungen auf. Diese zeichnen sich durch Leukoplakien und Wickmannschen Streifen im Wangenbereich, sowie im Bereich der Zunge und der Lippen, aus. Im Vordergrund der Symptomatik steht der ausgeprägte Juckreiz. Dieser wird durch Sedativa und Antihistaminika bekämpft. Darüber hinaus werden extern mittelstarke Glukokortikoide, gegebenenfalls unter Okklusion, eingesetzt. Bei ausgeprägten Formen werden systemische Kortikoidstöße, unter anderem in Kombination mit Retinoiden eingesetzt. Darüberhinaus kommen Photochemotherapie (PUVA) und Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Ciclosporin zum Einsatz (Le Cleach and Chosidow, 2012).

### **1.1.9 Verlauf und Komplikationen des Lichen sclerosus**

Mit Voranschreiten des LS können sich zahlreiche Komplikationen entwickeln. Viele Patientinnen mit unbehandeltem LS leiden mehrere Jahre unter genitalem Diskomfort und leben oft mit der Angst, die Krankheit könnte sexuell übertragbar und womöglich auch nicht behandelbar sein (Dalziel, 1995). Mit Voranschreiten der Erkrankung kommt es durch die Vernarbung der äußeren Genitalorgane zur Zerstörung der normalen Anatomie. Daraus resultiert Dysästhesie mit Verlust der Lustempfindung (Murphy, 2010). Mit voranschreitender Entzündung kommt es zu Adhäsionen, Atrophie der Labia minora und Introitus Verengung, was bei sexuell aktiven Patientinnen zu Dyspareunie führt. Im früheren Stadium kann diese Komplikation durch regelmäßigen Gebrauch von Dilatatoren vermieden werden. Im späteren Stadium muss dieser Zustand jedoch oft chirurgisch korrigiert werden (Tidy, et al., 1996).

Bei männlichen Patienten führt die Vernarbung zur Vorhautverengung und Miktionsbeschwerden (Murphy, 2010).

### **1.1.9.1 Vulvakarzinom**

Die bedeutendste Komplikation ist das Risiko der malignen Entartungen auf dem Boden des LS. Das Vulvakarzinom ist die Erkrankung, die in Verbindung mit LS am meisten beobachtet wird (Derrick, et al., 2000). Die Inzidenz dieser Erkrankung beträgt ca. 1,5/100.000 Frauen in den westlichen Ländern (Giles and Kneale, 1995). Studien zufolge dürften 60% der vulvären Plattenepithelkarzinome auf dem Boden eines anogenitalen LS entstanden sein (Crum, et al., 1997). Das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Vulvakarzinoms bei LS beträgt 5%, weshalb Vorsorgeuntersuchungen bei betroffenen Patienten unabdingbar sind (Brisigotti, et al., 1989). Grundsätzlich können zwei Typen vom vulvarem Plattenepithelkarzinom unterschieden werden (Leibowitch, et al., 1990). Der erste Typ betrifft vor allem junge Frauen, ist multizentrisch organisiert und mit Infektionen durch humane Papillomviren assoziiert. Dieser Typ Karzinom entsteht vor allem aus der undifferenzierten vulvären intraepithelialen Neoplasie Typ III und ist normalerweise nicht mit LS assoziiert (Crum, et al., 1997). Der zweite Typ ist konzentrisch organisiert, entsteht aus der differenzierten VIN III und ist nicht mit HPV assoziiert. Dieser Typ findet sich vorwiegend bei älteren Frauen. Hier gilt LS als zugrundeliegender Faktor (Haefner, et al., 1995). Vulvakarzinome präsentieren sich typischerweise als hyperkeratotische ulzeröse Plaques. Jede sichtbare vulväre Läsion muss biopsiert werden (Funaro, 2004). Patientinnen mit hyperkeratotischem LS oder Vulvakarzinom in der Vorgeschichte weisen ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung von differenzierten VIN III und daraufhin squamösem Zellkarzinom auf. Deshalb sollten bei diesen Patientinnen regelmäßige Kontrolluntersuchungen stattfinden (Carli, et al., 1995).

### **1.1.9.2 Peniskarzinom**

Das Peniskarzinom ist in den westlichen Ländern eine relativ seltene Krankheit, die überwiegend bei älteren Männern zu finden ist. Die Inzidenz beträgt 0,3-1,0/100000 (Dillner, et al., 2000). Interessanterweise sind die nicht zirkumzisierten Patienten öfter von Peniskarzinom, LS oder HPV Viren betroffen (Powell, et al., 2001). Eine Zirkumzision scheint einen protektiven Effekt zu haben. So fanden Nasca et al. (1999) eine erhöhte Inzidenz von HPV-16 in zirkumzisierten Patienten mit Peniskarzinom, welches sich auf dem Boden von genitalem LS entwickelt hat (Nasca, et al., 1999). Zwei Jahre später untersuchten Powell et al. 20 Fälle von Patienten mit einem Peniskarzinom auf Präsenz von histologisch nachgewiesenem LS. Es

zeigte sich, dass bei der Hälfte der Patienten LS als Diagnose in der Krankenakte nachzuweisen war (Powell, et al., 2001). Im Gegensatz dazu zeigte eine retrospektive Analyse von Depasquale, dass bei nur 2% von 522 untersuchten LS Patienten Peniskarzinom nachgewiesen werden konnte (Depasquale, et al., 2000). Aus den Studienergebnissen lässt sich ableiten, dass LS sehr wohl ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung eines Peniskarzinoms ist. Insgesamt kann festgehalten werden, dass das Risiko der Malignität bei LS Patienten nicht unterschätzt werden darf und deshalb regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen werden (Neill, et al., 2010).

## **1.1.10 Therapie**

### **1.1.10.1 Grundlagen**

Es gibt zahlreiche therapeutische Maßnahmen zur Behandlung des Lichen sclerosus. Die Bandbreite der möglichen Therapien reicht von lokal anwendbaren Externa über systemisch applizierbare Therapeutika bis hin zu chirurgischen Eingriffen. Grundsätzlich muss nach der Feststellung der Diagnose der Patient darüber aufgeklärt werden, dass die Erkrankung nicht heilbar ist und durch die Behandlung die Symptome nur kontrolliert werden können. Es gibt drei Gründe für die Behandlung von Lichen sclerosus: die Abmilderung der Symptome und den damit verbundenen Diskomfort, Prävention der weiteren anatomischen Komplikationen und die Vorbeugung der malignen Transformation (Funaro, 2004). Im Weiteren wird ein Überblick über die gegenwärtigen Therapien gegeben.

### **1.1.10.2 Glukokortikoide: Clobetasol 0,05% und Mometasonfuroat 0,1%**

Obwohl viele verschiedene Präparate zur Behandlung von LS vorgeschlagen (Bornstein, et al., 1998, Dalziel and Wojnarowska, 1993) und diskutiert wurden, sind potente Glukokortikoide nach wie vor Therapie der Wahl (Lorenz, et al., 1998). In den britischen Leitlinien von 2010 empfehlen die Autoren zur Behandlung von anogenitalem LS die Anwendung starker topischer Glukokortikoide wie Clobetasol Propionat 0,05% für 12 Wochen. Empfehlungen zufolge muss die Creme vier Wochen lang einmal abends, in den nächsten vier Wochen dann jeden zweiten Abend und im Anschluss darauf für weitere vier Wochen zweimal in der Woche aufgetragen werden (Neill, et al., 2010). Pharmakodynamische Studien haben gezeigt, dass es ausreichend ist, starke Glukokortikoide wie Clobetasol einmal am Tag anzuwenden (Lagos and Maibach, 1998). Die Wirksamkeit von potenten Glukokortikoiden wie Clobetasol bei der Behandlung von vulvarem LS wurde bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen

(Bornstein, et al., 1998, Dalziel and Wojnarowska, 1993, Lorenz, et al., 1998). So zeigten Bracco et al. (1993) in einem umfassenden Vergleich der Wirksamkeit verschiedener topischer Mittel zur Behandlung von LS, dass die Therapie mit Clobetasol die besten Ergebnisse erzielte. Es zeigten sich Remissionen in 75%. Darüber hinaus konnte eine Verbesserung nicht nur des makroskopischen, sondern auch des histologischen Befundes, erreicht werden (Bracco, et al., 1993). Ähnliche Resultate ergab eine umfassende Analyse von Cooper et. al (2004). In der Studie wurde bei 327 Patientinnen mit vulvarem LS die Wirksamkeit von Clobetasol 0,05% untersucht: In 66% zeigten sich Remissionen (Cooper, et al., 2004). Im gleichen Jahr konnten Renaud-Vilmer et al. in ihrer Studie bei der Hälfte der untersuchten Patientinnen komplette Remissionen nachweisen. Bei einem mittleren Follow-up von 4,7 Jahren wurde in diesem Kollektiv allerdings eine hohe Rezidiv Rate in 84% der Fälle nach 4 Jahren beobachtet (Renaud-Vilmer, et al., 2004). 2012 zeigten sich in einem wissenschaftlichen Vergleich erneut die günstigsten Ergebnisse bei der Behandlung mit Clobetasol Propionat 0,05% (Chi, et al., 2012).

Einige Studien zeigten, dass weniger starke topische Kortikosteroide wie Mometasonfuroat ebenfalls eine hohe Effektivität in der Behandlung des LS aufweisen (Cattaneo, et al., 2003, Virgili, et al., 2014). In einer Studie von Cattaneo et al. wurden 31 LS Patientinnen mit einer 0,1% Mometasonfuroat Creme einmal täglich in den ersten 4 Wochen und zweimal wöchentlich in den nächsten 8 Wochen behandelt. Nach 12 Wochen zeigten alle Patientinnen eine signifikante Verbesserung des Hautbefundes und einen deutlichen Rückgang der Symptomatik (Cattaneo, et al., 2003). In einer aktuellen Studie mit einem großen Kollektiv von 147 LS Patientinnen konnte die Effektivität der lokalen Therapie mit 0,1%-igen Mometasonfuroat bestätigt werden. Nach 12 Wochen der Behandlung konnte in 80,7 % der Fälle ein Therapieansprechen beobachtet werden (Virgili, et al., 2014). Eine andere Studie von Virgili et al. bestätigte die Effektivität der proaktiven lokalen Therapie (das Präparat wurde zweimal wöchentlich über 56 Wochen angewandt) mit 0,1%-igen Mometasonfuroat in der Rezidivprophylaxe des LS (Virgili, et al., 2013).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass starke Nebenwirkungen selten zu beobachten sind (Powell and Wojnarowska, 1999). Sogar in der Langzeitbehandlung mit einem ultrapotenten topischen Steroid zeigte sich eine gute Verträglichkeit. Interessanterweise wurden keine Atrophien beobachtet (Renaud-Vilmer, et al., 2004). Zu Beginn der Behandlung können jedoch Trockenheit, Brennen und Juckreiz auftreten (Val and Almeida, 2005). Fälle von steroidinduzierten Kontaktdermatitiden sind mehrfach beschrieben worden (Marren, et al., 1992).

Bei männlichen Patienten konnte ebenfalls die Wirksamkeit von Clobetasol 0,05% Therapie in mehreren Studien nachgewiesen werden. Neben deutlichem Rückgang der Beschwerdesymptomatik zeigte sich auch eine Besserung des histologischen Befundes (Dahlman-Ghozlan, et al., 1999). In einer aktuellen Studie mit 41 männlichen Patienten konnte sich der Einsatz von Clobetasol 0,05% als Therapie der ersten Wahl erneut behaupten (Kyriakou, et al., 2013). Bei konsequenter Therapie mit topischen Kortikoiden kann in einigen Fällen auf die Zirkumzision verzichtet werden (Riddell, et al., 2000). Bei extragenitalen Läsionen wird ebenfalls der Gebrauch von potenten Glukokortikoiden einmal täglich empfohlen. Im Regelfall sprechen diese jedoch weniger gut auf die Behandlung an (Neill, et al., 2010).

#### **1.1.10.3 Hormonelle Therapie: Testosteron und Progesteron**

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass sowohl Testosteron als auch Progesteron gegenwärtig keine Rolle mehr bei der Behandlung des LS spielen. Obwohl beide Substanzen in der Vergangenheit benutzt wurden, gibt es keine evidenzbasierten Daten, die die Wirksamkeit hormoneller Therapie eindeutig belegen (Neill, et al., 2010). In der oben bereits zitierten Placebo kontrollierten Studie von Bracco et al. (1993) ist gezeigt worden, dass die Symptomatik durch Testosteron im Vergleich zu einem Placebo nicht deutlich verbessert werden konnte (Bracco, et al., 1993). Außerdem ist schon seit langem bekannt, dass lokale Behandlung mit Testosteron androgenisierende Nebenwirkungen wie Akne, Hirsutismus, Heiserkeit, Klitorisvergrößerung, Libidosteigerung und sekundäre Amenorrhö verursacht (Kung, 2000). Die Nebenwirkungen kommen dadurch zustande, dass lokal appliziertes Testosteron systemisch resorbiert wird und dadurch die Testosteronkonzentration im Serum ansteigt (Val and Almeida, 2005).

Da Progesteron keine androgenisierenden Nebenwirkungen wie Testosteron aufweist, wurde es lange als Therapie der Wahl bei Mädchen angewandt. Aber auch hier zeigte die zuvor bereits zitierte Studie von Bracco et al., dass Progesteron dem Placebo in der Wirksamkeit sogar unterlegen war (Bracco, et al., 1993). Somit konnte sich auch Progesteron in der Behandlung des LS nicht erweisen und wird nicht länger empfohlen.

#### **1.1.10.4 Calcineurininhibitoren: Pimecrolimus und Tacrolimus**

In den letzten Jahren sind die beiden Calcineurininhibitoren Pimecrolimus 1% und Tacrolimus 0,03% und 0,1% zur Behandlung des therapierefraktären LS beschrieben worden. Diese Medikamente werden schon lange erfolgreich bei der Therapie der atopischen Dermatitis eingesetzt (Ruzicka, et al., 2003). Bei diesen Substanzen handelt es sich um Immunmodulatoren, die ihre antiinflammatorische Wirkung dadurch entfalten, dass sie unter anderem die

Produktion der proinflammatorischen Interleukine -2,-3,-4 und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  unterdrücken (De Tran, et al., 2001). Der Vorteil gegenüber Glukokortikoiden besteht darin, dass auch bei langer Anwendung die Atrophie betroffener Hautareale nicht befürchtet werden muss (Gupta, et al., 2002). Der Nutzen von Tacrolimus und Pimecrolimus bei der Behandlung von genitalem LS wurde bereits in verschiedenen Fallberichten beschrieben (Luesley and Downey, 2006, Nissi, et al., 2007). Eine große multizentrische Phase II-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von topischem Tacrolimus, in die 84 Patienten eingeschlossen wurden (davon 49 Frauen, 32 Männer und 3 Mädchen), bestätigte nochmal die Effektivität der Therapie. Es zeigte sich, dass nach 24 Wochen der Behandlung bei 43% der Patienten komplette und bei weiteren 34% partielle Remissionen erreicht werden konnten (Hengge, et al., 2006). Der Effekt von Pimecrolimus wurde in einer neueren Studie mit 29 Patientinnen überprüft. Es zeigte sich, dass bei zwei Drittel der Patientinnen 2 Monate nach der Therapie nicht nur eine deutliche Besserung der Symptomatik eintrat, sondern auch in der Histologie eine Remission erkennbar war (Kauppila, et al., 2010).

Nichtsdestotrotz liegen bislang noch keine Langzeiterfahrungen zur Anwendung dieser Therapien vor. Berichten zufolge besteht ein erhöhtes Krebsrisiko nach der Anwendung von Calcineurininhibitoren, insbesondere wenn diese bei potentiell prämaligen Erkrankungen zum Einsatz kommen (Bunker, et al., 2004, Ormerod, 2005). Es gibt Fallberichte, die die Entwicklung von Vulvakarzinomen nach der Therapie mit Pimecrolimus bestätigen (Fischer and Bradford, 2007). Insgesamt sind drei Fälle von Vulvakarzinomen beschrieben worden, die sich nach der Behandlung mit dem Präparat entwickelt haben. (Ormerod, 2005). Um das Risiko besser evaluieren zu können, sind weitere Langzeitstudien erforderlich (Edey, et al., 2006). In der Zwischenzeit sollten Calcineurininhibitoren nicht als Therapie der 1. Wahl, sondern nur bei therapierefraktärem LS nach sorgfältiger Abwägung zur Anwendung kommen (Neill, et al., 2010).

#### **1.1.10.5 Andere Therapieverfahren: Chirurgie, Kryochirurgie, PUVA und Laser**

Grundsätzlich ist eine chirurgische Behandlung bei primär diagnostiziertem LS kontraindiziert (Neill, et al., 2010). Beim Auftreten von Komplikationen wie starke Vernarbungen, Introitus Verengung, labiale Verwachsungen und Pseudozysten, aber auch bei malignen Veränderungen, muss gegebenenfalls chirurgisch therapiert werden (Val and Almeida, 2005). In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass nach Auftreten von Komplikationen Patientinnen von einer chirurgischen Therapie profitieren (Gurumurthy, et al., 2012). Introitus Stenose kann durch eine Vulvoperineoplastik oder Introitus Plastik korrigiert werden (Rouzier, et al.,

2002). Aufgrund der frustrierenden Ergebnisse wird die Vulvektomie heute nur in Ausnahmefällen, bei Entwicklung von VIN oder Vulvakarzinom durchgeführt (Powell and Wojnarowska, 1999). Bei Männern hingegen haben sich chirurgische Behandlungsmethoden als sehr effektiv erwiesen. In einer Studie von Depasquale et al. zeigte sich, dass 96% der LS Patienten, bei denen die Erkrankung auf die Glanz penis und die Vorhaut verbreitet war, allein durch Zirkumzision erfolgreich behandelt werden konnten (Depasquale, et al., 2000). In einer neueren umfassenden multizentrischen Analyse mit 215 eingeschlossenen Patienten zeigte die Zirkumzision eine 100% Erfolgsquote, die Meatotomie eine 80% Erfolgsquote, und beide Verfahren kombiniert ebenfalls eine 100% Erfolgsquote (Kulkarni, et al., 2009).

Weitere Therapieoptionen stellen Behandlungen mit Laser (Aynaud and Plantier, 2010), Kryochirurgie (Kastner and Altmeyer, 2003, Stucker, et al., 2005) und Lichttherapie dar. Kreuter et al. konnten mit niedrig-dosierter UVA1-Phototherapie bei 10 Patienten mit extragenitalem LS eine signifikante Besserung der Symptome erzielen (Kreuter, et al., 2002). Dies gilt auch für Pilotstudium zu UVA1 beim genitalen Lichen sclerosus (Beattie PE, et al., 2006)

#### **1.1.10.6 Supportive Therapiemaßnahmen**

Die Patienten sollten über die möglichen additiven Maßnahmen aufgeklärt werden. Frauen sollten bei der Intimpflege sich auf neutrale Seife beschränken, tagsüber Baumwollunterwäsche tragen und nachts möglichst auf Unterwäsche verzichten. Vor allem sollten Patientinnen Kratzen vermeiden. Bei starker Beeinträchtigung des Schlafes durch den quälenden nächtlichen Juckreiz können vorübergehend Antihistaminika oder Tranquilizer verwendet werden. Bei Vagina Atrophie und trockener Vagina, sowie bei Beeinträchtigung des Geschlechtsverkehrs, wird eine lokale Anwendung östrogenhaltiger Präparate und Gleitmittel empfohlen (Val and Almeida, 2005). Sekundäre bakterielle oder Candida-bedingte Infektionen können die Entwicklung von Labien- und Vulvafissuren begünstigen und sollten demnach möglichst schnell diagnostiziert und therapiert werden (Murphy, 2010).

#### **1.1.11 Follow-up**

Ein konsequentes Follow-up ermöglicht die Beobachtung des Krankheitsverlaufs und die Beurteilung des Therapieerfolges, sowie rechtzeitige Prävention von Komplikationen, wie die Entwicklung maligner Entartungen. Neill et al. empfehlen in den britischen Leitlinien zwei Nachuntersuchungen nach dem Therapiebeginn. Bei der ersten Untersuchung nach drei Monaten wird das Therapieansprechen beurteilt und die zweite Nachuntersuchung nach weiteren drei Monaten dient zur Klärung ausstehender Fragen, bevor die Patienten in die weitere Be-

handlung entlassen werden können (Neill, et al., 2010). Jones et al. empfehlen längerfristige Nachsorgeuntersuchungen bei Patientinnen mit therapierefrakterem LS, lokalen Hyperkeratosen oder Vulvakarzinom in der Vorgeschichte (Jones, et al., 2008). Suspekte Befunde sollten immer biopsiert werden, um intraepitheliale Neoplasien und Vulvakarzinom auszuschließen (Murphy, 2010). In einer Studie zeigten Avoort et al., dass eine interdisziplinäre (dermatologische und gynäkologische) Behandlung deutliche Vorteile aufweist und deshalb bei weiblichen Patientinnen immer anzustreben ist (van der Avoort, et al., 2010).

## **1.2 Zielsetzung**

Ziel der Arbeit ist die retrospektive Evaluation eines großen deutschen Patientenkollektivs von 532 Patienten zur Analyse der Prävalenz verschiedener Autoimmunerkrankungen und serologischer Autoimmunparameter bei weiblichen und männlichen LS Patienten.

Eine autoimmunologische Genese des LS ist in der Wissenschaft bereits mehrfach diskutiert worden und verschiedene, bereits oben erwähnte Studien, haben die erhöhte Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei LS Patientinnen nachgewiesen. Wie bereits oben beschrieben, scheint die Assoziation von Autoimmunerkrankungen bei männlichen LS Patienten zu fehlen (bzw. geringer ausgeprägt zu sein). Anhand anamnestischer Angaben sollen die Häufigkeiten der jeweiligen Autoimmunerkrankungen in unserem Patientenkollektiv bestimmt werden. Dabei soll ein besonderes Augenmerk auf die potentiell vorhandenen Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen LS Patienten gelegt werden. Desweiteren soll anhand der serologischen Parameter die Häufigkeit verschiedener, für die jeweiligen Erkrankungen typische Antikörper und andere serologische Autoimmunparameter, untersucht werden. Auch hierbei wird insbesondere auf die Unterschiede zwischen Frauen und Männern geachtet. Die Untersuchungsergebnisse sollen dazu dienen, die Autoimmunitätsmuster in beiden Geschlechtern besser zu beurteilen.

Letztendlich soll die hier vorliegende Arbeit zu einem besseren Verständnis der Pathogenese des LS führen, die möglicherweise bei männlichen und weiblichen Patienten unterschiedlich ist.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv und klinische Kriterien**

Unser Kollektiv setzte sich aus Patienten zusammen, die sich in der Dermatologischen Universitätsklinik des St. Josef-Hospital in Bochum aufgrund des Verdachts eines Lichen sclerosus vorgestellt haben. Die Dermatologische Universitätsklinik des St. Josef-Hospital Bochum ist die zweitgrößte dermatologische Klinik in Deutschland und ein bekanntes Schwerpunktzentrum mit langjähriger Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Lichen sclerosus. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 1. Januar 2000 bis zum 01. Januar 2012. Insgesamt wurden 532 Patienten in die Studie eingeschlossen. Kinder gingen ebenfalls in die Evaluation mit ein. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen die typischen klinischen Merkmale des LS auf. Beim unklaren klinischen Status erfolgte die histologische Untersuchung gewonnener Biopsien, um die Diagnose zu sichern, sowie das Ausmaß der Entzündung beurteilen zu können. Die Patienten, bei denen entweder klinisch oder histologisch eine andere Differenzialdiagnose wahrscheinlich war, wurden ausgeschlossen. Bei allen Patienten erfolgte eine detaillierte Anamnese bezüglich des Erstauftretens der Hautveränderungen, des bisherigen Verlaufs der Erkrankung, der gegenwärtigen Therapie mit dem Wirkungsgrad und der begleitenden Krankheiten. In den elektronischen Krankenakten (ORBIS, Agfa, Belgien) wurden die Daten anschließend dokumentiert und gespeichert.

### **2.2 Datenrecherche**

Aus den vorliegenden Akten wurden systematisch folgende Daten erhoben:

1. Geschlecht
2. Alter
3. Zeitpunkt der Erstdiagnose
4. Aktivitätskriterien: Juckreiz, Auftreten neuer Läsionen
5. Erfolgte eine histologische Sicherung oder handelte es sich um eine klinische Diagnose?

6. Die genaue Lokalisation:
  - anogenital bei Frauen: Labia majora und minora, Introitus vaginae, Klitoris
  - anogenital bei Männern: Glans Penis, Präputium, Frenulum, Penis Schaft
  - perianal: Rima ani
  - extragenital: Rücken, Brust, Abdomen, proximale Extremitäten (Oberschenkel, Schulter)
7. Assoziierte Erkrankungen
8. Serologische Diagnostik:
  - Differenzialblutbild, Kreatinin, Elektrolyte, Transaminasen, C-reaktives Protein
9. Autoimmunparameter mit pathologischen Werten
10. Therapieformen und Ansprechen:
  - War eine lokale Therapie ausreichend? Welche genau und mit welcher Effektivität?
  - Wurde eine Systemtherapie angewandt? Welche genau und mit welcher Effektivität?
  - Wurde unterstützend eine Lichttherapie durchgeführt?
  - Wurde eine chirurgische Therapie mittels Kryotherapie, bei Frauen eine Introitus Plastik oder bei Männern eine Zirkumzision durchgeführt?
11. Begleitendes Vorliegen einer Borrelioseinfektion (Bestimmung mittels ELISA Antikörpersuchtest und bei positivem Ergebnis ergänzend Immunoblot)

Um die erhobenen Daten anschließend statistisch auszuwerten, wurden diese verschlüsselt in zwei Microsoft Office 2011 EXCELL Tabellen (Microsoft Corporation, Microsoft Deutschland GmbH) eingeordnet. Es wurde eine Tabelle für das männliche Kollektiv und eine weitere Tabelle für das weibliche Kollektiv erstellt.

### **2.3 Erfassung assoziierter Erkrankungen**

Es erfolgte eine geschlechtsspezifische Zusammenstellung typischer, mit LS assoziierter Autoimmunerkrankungen, wie Schilddrüsenkrankheiten einschließlich Hashimoto Thyreoiditis und Morbus Basedow, entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, autoimmune Hautkrankheiten wie Vitiligo, Alopezia areata, zirkumskripte Sklerodermie, systemische Sklerodermie, kutaner und systemischer Lupus erythematodes, Dermatomyositis, vernarbendes und bullöses Pemphigoid und Psoriasis, aber auch Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, wie rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans und Sjögren Syndrom.

**Tab. 1:** Begleitende Erkrankungen im Patientenkollektiv

Erkrankungsgruppe	Erkrankungen
Schilddrüsenerkrankungen	Hashimoto Thyreoiditis Morbus Basedow
chronisch entzündliche Darmerkrankungen	Morbus Crohn Colitis ulcerosa
autoimmune Hauterkrankungen	Alopezia areata Vitiligo
bullöse Autoimmundermatosen	Pemphigus vulgaris bullöses Pemphigoid
Kollagenosen	zirkumskripte Sklerodermie systemische Sklerodermie kutaner Lupus erythematodes systemischer Lupus erythematodes Dermatomyositis
Entzündliche Hauterkrankungen	Psoriasis vulgaris
Rheumatische Erkrankungen	rheumatoide Arthritis Spondylitis ankylosans Sjögren Syndrom

## 2.4 Erfassung serologischer Parameter

Von allen Patienten lagen serologische Parameter wie Differenzialblutbild, Kreatinin, Elektrolyte, Transaminasen und CRP vor. Darüber hinaus erfolgte die Bestimmung des Rheumafaktors, der zirkulierenden Immunkomplexe und der Komplementfaktoren c3 und c4. Bei der Ermittlung des Antikörperprofils wurde bei allen Patienten das Vorhandensein von ANA untersucht. Hierbei wurde ein Titer von größer als 1:80 als positiv gewertet. Des Weiteren erfolgte ein Screening auf extrahierbare nukleäre Antigene, einschließlich Anti-Ro-, Anti-La-, Anti-Smith-, Anti-U1-RNP-, Anti-Histon-, Anti-SCL-70-, Anti-Zentromer-, und Anti-Jo-1-Antikörper, sowie ASMA, Anti-Doppelstrang-DNS-Antikörper, Anti-CCP-Antikörper und Schilddrüsen spezifische Antikörper, einschließlich Antikörper gegen Thyreoidale Peroxidase, Antikörper gegen den TSH-Rezeptor und Antikörper gegen das humane Thyreoglobulin.

**Tab. 2:** Serologische Autoimmunparameter im Patientenkollektiv

Parametergruppe	Parameter
Schilddrüsen Antikörper	TPO-AK TG-AK TRAK
ANA-Screen	
ENA-Screen	Anti-Ro-AK Anti-La- AK Anti-Smith- AK Anti-U1-RNP- AK Anti-Histon- AK Anti-SCL-70- AK Anti-Zentromer- AK Anti-Jo-1-Antikörper- AK ASMA Anti-Doppelstrang-DNS-AK Anti-CCP-Antikörper
Weitere Autoimmunparameter	CIC, c3, c4, Rheumafaktor

## 2.5 Auswertung und statistische Analyse

Wie oben beschrieben, wurden die Daten nach den jeweils zu untersuchenden Parametern (Geschlecht, Alter, Lokalisation, assoziierte Autoimmunerkrankungen, serologische Autoimmunparameter) unterteilt. Anschließend wurden die Daten mittels deskriptiver Statistiken ausgewertet. Normalverteilte Daten wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Für kategoriale Merkmale wurden die absoluten und die relativen Häufigkeiten berechnet und anschließend gemeinsam und geschlechtsspezifisch mittels Diagramme dargestellt.

Die Datenanalyse erfolgte mit der Statistik-Software MedCalc (MedCalc, Mariakerke, Belgien). Ziel der statistischen Auswertung war es, die Häufigkeiten assoziierter Autoimmunerkrankungen und serologischer Autoimmunparameter zwischen männlichen und weiblichen LS Patienten zu vergleichen. Zur geschlechtsspezifischen Analyse der Häufigkeitsunterschiede wurde der exakte Test nach Fischer verwendet. Bei der Berechnung wurden die Daten in

einer Kontingenztafel aufgestellt. Darüberhinaus wurde die Odds Ratio (Quotenverhältnis) berechnet. Die Odds Ratio ist eine statistische Maßzahl, bei der zwei Quoten miteinander verglichen werden. Ein Konfidenzintervall von 95% wurde gewählt. Bei einem p-Wert  $<0,05$  galt das Ergebnis als statistisch signifikant. Bei einem errechneten p-Wert  $<0,05$  konnte abgeleitet werden, dass die Odds Ratio nicht bei 1 liegt und demnach ein erhöhtes relatives Risiko in einer Gruppe gegenüber der anderen Gruppe besteht.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Von den 532 Patienten, die sich in den letzten 12 Jahren in der Kollagenose Spezialprechstunde vorgestellt haben, waren 396 (74,4%) weiblich und 136 (25,6%) männlich. Dies entspricht einer Verteilung von ca. 3:1. Von den insgesamt 396 weiblichen Patientinnen waren 366 (92,3%) erwachsene Frauen und 30 (7,6%) Mädchen (weibliche Patientinnen unter 14 Jahren). Als Jungen/Mädchen galten Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 14 Jahre alt waren. Dies entspricht in der weiblichen Gruppe einer Verteilung von 13:1. Unter den männlichen Patienten waren 134 (98,5%) Erwachsene und 2 (1,5%) Jungen. In der männlichen Gruppe entspricht dies einer Verteilung von 67:1.

Der Altersbereich unserer Patienten lag zwischen 1 und 89 Jahren. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 49 Jahren. Werden die beiden Geschlechtsgruppen voneinander getrennt betrachtet, so ergibt sich für Frauen ein Altersbereich zwischen 1 und 85 Jahren und für Männer zwischen 7 und 89 Jahren. Bei weiblichen Patientinnen lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 48,8 Jahren, bei Männern etwas höher bei 49,4 Jahren.

**Tab. 3:** Demografische Charakteristika der 532 LS Patienten

Charakteristika	Werte
Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	49 Jahre
Altersbereich	1 – 89 Jahre
Männer	136
Erwachsene Männer	134
Jungen	2
Mittleres Alter bei Männern zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	49.4
Altersbereich bei Männern	7 – 89 years
Frauen	396
Erwachsene Frauen	366

Charakteristika	Werte
Mädchen	30
Mittleres Alter bei Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	48.8
Altersbereich bei Frauen	1 – 85
F/M Ratio	3:1

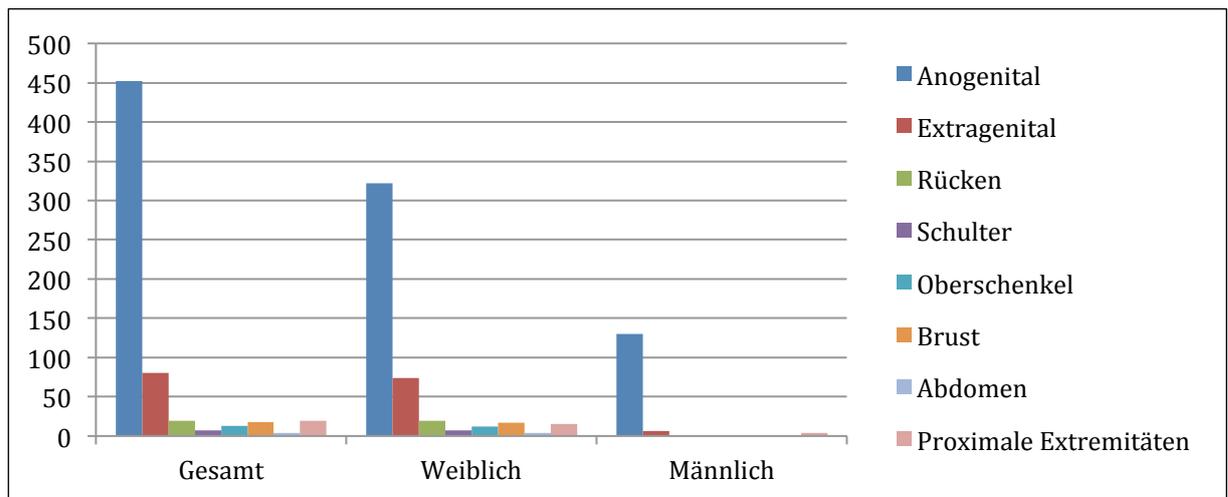
### 3.2 Anatomische Lokalisation

Zur Erfassung der Lokalisation bei Patienten wurde das Integument in verschiedene anatomische Bereiche aufgeteilt. Dabei unterschied man grob zwischen genitaler und extragenitaler Region. Um die extragenital betroffenen Körperstellen besser erfassen zu können, sind hier auch nochmal einige Bereiche eingegrenzt worden. Dabei wurden der Rücken, die Schultern, die Oberschenkel, die Brust, das Abdomen und die proximalen Extremitäten unterschieden. Generell wurde jede klinische Manifestation gewertet, auch wenn diese bei einem einzelnen Patienten vorkam. Von den insgesamt 532 untersuchten Patienten litten 452 (85%) an anogenitalem und 80 (15%) an extragenitalem Befall. Unter den Patienten mit extragenitalem Befall waren am meisten der Rücken, die Brust und die proximalen Extremitäten betroffen. Von den 80 Fällen mit extragenitaler Lokalisation war insgesamt 19 Mal der Rücken und proximale Extremitäten, 18 Mal die Brust, 13 Mal die Oberschenkel, 7 Mal die Schulter und 4 Mal das Abdomen betroffen. Bei männlichen Patienten fand sich hauptsächlich ein genitaler Befall. Betroffen waren vorwiegend die Glans Penis, das Präputium, das Frenulum und der Penischaft. Keiner der männlichen Patienten hatte perianale Läsionen vorzuweisen. Von den insgesamt 136 behandelten männlichen Patienten hatten 130 (95,6%) genitale und 6 (4,4%) extragenitale Läsionen, davon 1 Patient an der Brust, 1 am Oberschenkel und 4 weitere an den Beinen. Insgesamt lässt sich festhalten, dass extragenitale LS Manifestationen deutlich öfter bei weiblichen Patientinnen vorkamen. Von den insgesamt 322 vorgestellten Patientinnen hatten 74 (18,7%) extragenitale und 322 (81,3%) genitale Läsionen. Wie oben bereits erwähnt, waren im Genitalbereich meist die Labia majora/minora und der Introitus vaginae betroffen. Unter den 74 Patientinnen mit extragenitalem LS war 19 Mal der Rücken, 17 Mal die Brust, 15 Mal die proximalen Extremitäten, 12 Mal die Oberschenkel, 7 Mal die Schulter und 4 Mal das Abdomen betroffen. Unter den 32 Kindern hatten 3 (10%) von den 30 Mädchen

extragenitalen Befall. Davon war 2 Mal der Rücken und 1 Mal die Brust betroffen. Die beiden Jungen hatten keine extragenitale Läsionen.

**Tab. 4** Verteilung der betroffenen Körperstellen

Lokalisation	Gesamt (n=532)	Weiblich (n=396)	Männlich (n=136)
Anogenital	452 (85.0%)	322 (81.3%)	130 (95.6%)
Extragenital	80 (15.0%)	74 (18.7%)	6 (4.4%)
Rücken	19 (23.8%)	19 (25.8%)	0
Schulter	7 (8.8%)	7 (9.5%)	0
Oberschenkel	13 (16.3%)	12 (16.2%)	1 (16.7%)
Brust	18 (22.5%)	17 (23.0%)	1 (16.7%)
Abdomen	4 (5.0%)	4 (5.4%)	0
Proximale Extremitäten	19 (23.8%)	15 (20.3%)	4 (66.7%)



**Abb. 5:** Anatomische Lokalisation des LS bei Männern und Frauen

### 3.3 Prävalenz assoziierter Autoimmunerkrankungen

Um das Vorliegen begleitender Autoimmunerkrankungen in unserem Kollektiv zu erfassen, wurde bei allen Patienten von den behandelten Ärzten eine ausführliche Anamnese erhoben und dokumentiert. Aus den digitalen Patientenakten wurde anschließend entnommen und protokolliert, wie viele Patienten tatsächlich eine oder mehrere Autoimmunerkrankungen vorzuweisen hatten. Von besonderem Interesse war das Vorhandensein von autoimmunen Schilddrüsenkrankheiten wie Hashimoto Thyreoiditis und Morbus Basedow, sowie das Vorliegen von Hyper- bzw. Hypothyreose, CED, perniziöser Anämie, autoimmunen Hautkrankheiten

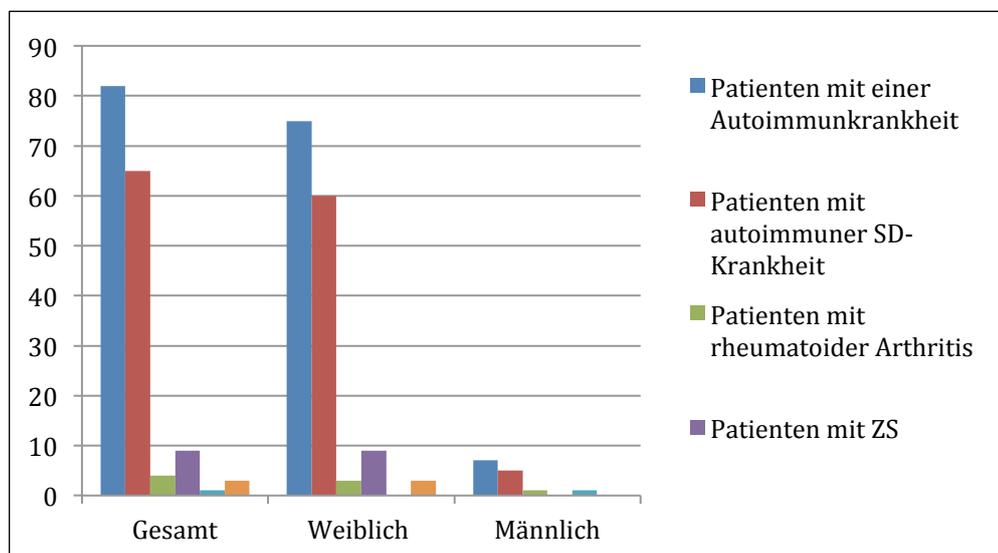
wie Psoriasis, AA, Vitiligo, ZS und Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis wie rheumatoide Arthritis. Das gehäufte Vorkommen dieser Erkrankungen wurde bereits mehrfach in der Literatur dokumentiert. Die Ergebnisse unserer Evaluation wurden in der unteren Tabelle zusammengefasst und anschließend im Diagramm veranschaulicht. Aktive und inaktive Hashimoto Thyreoiditis, M. Basedow sowie auch Hypo- oder Hyperthyreose wurden als autoimmune SD-Krankheit zusammengefasst. P-Werte wurden für alle Parameter berechnet, Odds Ratio und Konfidenzintervalle wurden nur für statistisch relevante Berechnungen aufgeführt.

In unserer Analyse stellte sich heraus, dass von 532 Patienten, 82 (15,4%) eine Autoimmunerkrankung hatten. Von den insgesamt 82 Patienten mit einer Autoimmunkrankheit litten 65 (12,2%) an einer Schilddrüsenerkrankung, 9 (1,7%) an zirkumskripter Sklerodermie, 4 (0,8%) an rheumatoider Arthritis, 3 (0,6%) an Psoriasis und einer (0,2%) an Colitis ulcerosa. Unter den 65 Patienten mit einer Schilddrüsenerkrankung hatten 36 Personen Hashimoto Thyreoiditis (3,57%), 4 Personen M. Basedow (0,75%), 22 Personen Hypothyreose (4,14%) und 3 (0,56%) Hyperthyreose nicht näher bezeichneter Ursache. Wird anschließend die geschlechtsspezifische Verteilung betrachtet, ergibt sich, dass von 396 weiblichen Patientinnen, 75 (18,9%) eine Autoimmunerkrankung hatten und davon 60 (15,2%) an einer Schilddrüsenerkrankung, 9 (2,3%) an ZS, und jeweils 3 (0,6%) an Psoriasis vulgaris und rheumatoider Arthritis litten. Wird nun die Verteilung der jeweiligen Schilddrüsenerkrankheiten unter den Frauen betrachtet, ergibt sich, dass von 60 Frauen mit einer Schilddrüsenerkrankung 31 (51,7%) unter Hashimoto, 4 (6,7%) unter M. Basedow, 22 (36,7%) unter einer Hypo- und 3 (5%) unter einer Hyperthyreose litten. Im Vergleich dazu hatten von den 136 männlichen Patienten 7 (5,1%) eine Autoimmunkrankheit, 5 Patienten (3,8%) davon eine Schilddrüsenerkrankung, ein (0,7%) Patient rheumatoide Arthritis und ein weiterer Patient Colitis ulcerosa. Bei den 5 Männern mit einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung waren alle von der Hashimoto Thyreoiditis betroffen. Psoriasis und ZS kamen bei den Männern nicht vor. Von den 32 Kindern hatte keines eine begleitende Autoimmunkrankheit. Werden anschließend die Ergebnisse statistischer Auswertungen zwischen weiblichen und männlichen Patienten im Vergleich betrachtet, zeigt sich, dass der Prozentsatz weiblicher Patientinnen, die an einer Autoimmunerkrankung litten, im Vergleich zu männlichen Patienten statistisch erheblich höher lag (18,9% im Vergleich zu 5,1%; Odds Ratio: 4,3; 95% Konfidenzintervall: 1,9-9,6;  $p < 0,0001$ ). Darüber hinaus lässt sich festhalten, dass bei weiblichen LS Patienten sich statistisch deutlich häufiger eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung gezeigt hat (15,2% im Vergleich zu 3,8%; Odds Ratio: 4,7; 95% Konfidenzintervall: 1,8-11,9;  $p = 0,0002$ ). Beide Geschlechter waren am häufigsten von

Hashimoto Thyreoiditis betroffen (3,57%). Der Prozentsatz lag hier bei männlichen Patienten höher (47,7% im Vergleich zu 71,4%). Da die männliche Gruppe jedoch viel kleiner war, ist dieses Ergebnis statistisch nicht signifikant und wird in der unteren Tabelle nicht aufgeführt. Darüberhinaus zeigten sich in unserem Patientenkollektiv, wie oben beschrieben, rheumatoide Arthritis, ZS, CU und Psoriasis. Allerdings zeigten sich die Unterschiede zwischen dem weiblichen und dem männlichen Kollektiv hier statistisch nicht signifikant. Interessanterweise hatte keiner der Patienten aus unserem Kollektiv Vitiligo oder AA. Bei beiden handelt es sich um Autoimmunerkrankungen der Haut, deren Auftreten in Assoziation mit LS in vorherigen Studien beschrieben wurde.

**Tab. 5:** Verteilung autoimmuner Krankheiten bei LS Patienten

Assoziierte Erkrankung	Gesamt (n=532)	Weiblich (n=396)	Männlich (n=136)	P-Werte	Odds Ratio (95%KI)
Eine Autoimmunkrankheit	82 (15.4%)	75 (18.9%)	7 (5.1%)	<0,0001	4.3(1.9–9.6)
Autoimmune SD-Krankheit	65 (12.2%)	60 (15.2%)	5 (3.8%)	0,0002	4.7(1.8–11.9)
Rheumatoide Arthritis	4 (0.8%)	3 (0.8%)	1 (0.7%)	1	
Zirkumskripte Sklerodermie	9 (1.7%)	9 (2.3%)	0	0,12	
Colitis ulcerosa	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	0,3	
Psoriasis vulgaris	3 (0.6%)	3 (0.8%)	0	1	



**Abb. 6:** Prävalenz assoziierter Autoimmunerkrankungen bei Männern und Frauen

### 3.4 Serologische Autoimmunparameter

Bei den Patienten des Kollektivs wurde, neben der Anwesenheit von Autoimmunerkrankungen, das Vorhandensein von verschiedenen Autoimmunparametern untersucht. Im Einzelnen handelte es sich hierbei um Antinukleäre Antikörper, Anti-Doppelstrang-DNS-Antikörper, Anti-smooth-muscle-Antikörper, Anti-CCP-Antikörper, Komplementfaktoren c3 und c4, Rheumafaktor, Schilddrüsen-Antikörper einschließlich TPO und TAK, zirkulierende Immunkomplexe und einen Screen auf extrahierbare nukleäre Antigene. Bei einem positiven ENA-Screening wurde zusätzlich das Vorhandensein von Anti-Ro-, Anti-La-, Anti-Smith-, Anti-U1-RNP-, Anti-Histon-, Anti-SCL-70-, Anti-Zentromer-, und Anti-Jo-1-Antikörper überprüft. Die Ergebnisse der Auswertung wurden in der unteren Tabelle zusammengefasst und anschließend im Diagramm veranschaulicht. Auch hier wurden Odds Ratio und Konfidenzintervalle nur für statistisch relevante Berechnungen angegeben.

#### 3.4.1 Antinukleäre Antikörper (ANA)

Bei den Patienten des Kollektivs wurde ein Screening auf das Vorhandensein von Antinukleären Antikörpern durchgeführt. 39 (7,3%) der untersuchten 532 Patienten hatten eine positive Serologie. Von den 39 Patienten mit positivem ANA-Screening waren 38 (9,6%) Frauen und nur ein (0,7%) Mann. Unter den 38 weiblichen Patientinnen gab es 3 Mädchen mit einem positiven ANA-Screening.

Unter den Patienten mit positiver ANA-Serologie wurden gleichzeitig die ANA-Titer bestimmt. Hierbei wurden Ergebnisse von 1:40 bis 1:80 als grenzwertig gewertet. Ein Wert von 1:320 galt als positives Ergebnis. Insgesamt zeigten 7 Patienten einen Titer von 1:320 und höher. Eine Frau wies einen sehr hohen Titer von 1:1280 auf. 6 Patienten hatten einen Titer von 1:320. Ein Patient zeigte einen Titer von 1:180, 10 Patienten hatten einen Titer von 1:160 und weitere 21 Patienten hatten einen Titer von 1:80. Der einzige männliche Patient in dieser Gruppe zeigte einen Titer von 1:160. Die 3 Mädchen hatten alle einen Titer von 1:80.

#### 3.4.2 Extrahierbare nukleäre Antikörper (ENA)

Bei den Patienten des Kollektivs wurde die Anwesenheit von extrahierbaren nukleären Antigenen untersucht, wobei in 13 (2,4%) Fällen das Ergebnis positiv war. Von den 13 positiven Serologien waren 12 (3,0%) Frauen und 1 (0,7%) Mann. Unter den 12 Frauen waren 2 Mädchen mit einem positiven Screening auf ENA. Bei positivem ENA-Screening wurden ebenfalls Antikörper gegen Histone, SS-A/Ro-Antikörper, SS-B/La-Antikörper sowie SCL-70-

Antikörper bestimmt. Es zeigte sich, dass von den 12 weiblichen Patientinnen mit positiven Ergebnissen 5 SS-A/Ro-Antikörper, 2 Anti-Histon-Antikörper und eine Frau SCL-70-Antikörper aufwies. Bei den restlichen 4 Patientinnen konnten lediglich nicht weiter spezifizierte ENA nachgewiesen werden. Der einzige männliche Patient und die beiden Mädchen mit positivem Screening hatten ebenfalls nicht weiter spezifizierte ENA. Hierbei zeigten die Patienten interessanterweise in keinem Fall auch nur kleinste Charakteristika für andere Kollagenosen, z.B. systemische Sklerodermie oder SLE.

### **3.4.3 Antikörper gegen DNS und ASMA**

Bei allen Patienten des Kollektivs wurde untersucht, ob Antikörper gegen doppelsträngige DNS (>25 U/ml) vorhanden waren. Insgesamt ließen sich diese Antikörper bei 7 (1,3%) Patienten nachweisen, wobei darunter 6 (1,5%) Frauen und ein (0,7%) Mann waren.

Weiterhin wurde überprüft, ob sich Antikörper gegen Bestandteile glatter Muskulatur nachweisen ließen. Dabei zeigten insgesamt 21 (3,9%) Patienten ASMA. Unter den 21 Patienten mit positiven ASMA waren 17 (4,3%) Frauen und 4 (2,9%) Männer.

### **3.4.4 Schilddrüsenantikörper (TG-AK und TPO-AK)**

Bei den Patienten des Kollektivs wurde ein weiteres Screening auf Schilddrüsenantikörper durchgeführt. Dabei wurden TPO-Antikörper und Antikörper gegen Thyreoglobulin bestimmt. Bei TPO-AK wurden Titer von höher als 6,6 U/ml und bei TG-AK Titer von höher als 115 U/ml als pathologisch betrachtet und die Ergebnisse, die darüber lagen, als positiv gewertet. Dabei zeigten 50 (9,4%) Patienten vom Gesamtkollektiv positive Schilddrüsen-AK, 44 (11,1%) davon waren weiblich und 6 (4,4%) männlich. Werden die beiden Antikörper einzeln betrachtet, so ergibt sich, dass bei 28 Patienten insgesamt TG-AK vorhanden waren, darunter 25 Frauen und 3 Männer. TPO-AK ließen sich insgesamt bei 22 Patienten nachweisen, darunter 19 Frauen und 3 Männer. Keines der Kinder zeigte positive Schilddrüsen-AK.

### **3.4.5 Zirkulierende Immunkomplexe, Komplementfaktoren und Rheumafaktor (CIC, c3 c4, RF)**

Des Weiteren wurden bei den Patienten CIC bestimmt. Titer höher als 4,4 µg/ml wurden dabei als pathologisch gewertet. Insgesamt zeigten 46 (8,6%) Patienten positive Ergebnisse, davon waren 34 (8,6%) weiblich und 12 (8,8%) männlich. Darüber hinaus erfolgte die Bestimmung der Komplementfaktoren c3 und c4. Hierbei wurden die Titer, die niedriger als 90 mg/dl lagen, als c3 Hypokomplementämie und die Titer, die niedriger als 10 mg/dl lagen, als

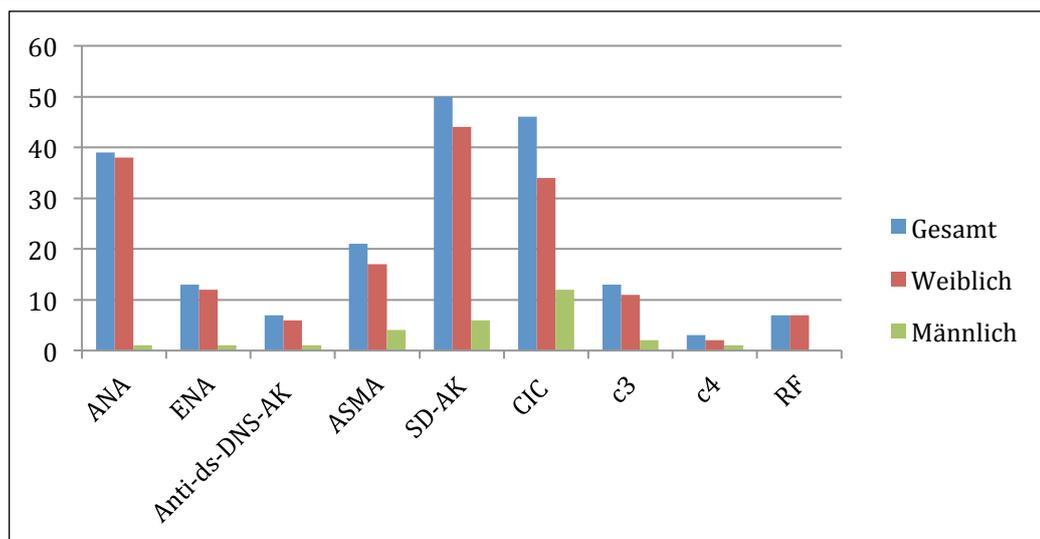
c4 Hypokomplementämie gewertet. Insgesamt zeigten 13 (2,4%) Patienten c3 Hypokomplementämie, davon 11 (2,8%) Frauen und 2 (1,5%) Männer. Eine c4 Hypokomplementämie ließ sich bei 3 (0,6%) Patienten nachweisen, wovon 2 (0,5%) weiblich und einer (0,7%) männlich waren. Abschließend wurde noch der RF bestimmt, wobei Titer höher als 14 U/ml als pathologisch betrachtet wurden. Von den 7 (1,3%) Patienten mit positivem Ergebnis waren alle weiblich. Kein einziger Mann war betroffen.

### **3.5 Auswertung der serologischen Autoimmunparameter**

Die kumulative Analyse der ANA, ENA, Anti-ds-DNS-AK und ASMA bei unserem Patientenkollektiv zeigte, dass weibliche LS Patientinnen im Vergleich zu Männern viel häufiger Autoimmunantikörper aufwiesen. Insgesamt ließen sich bei 80 (15%) Patienten serologisch Autoimmunantikörper nachweisen, wobei 73 (91,2%) davon Frauen und 7 (8,8%) Männer waren. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Resultate mit den Ergebnissen der Analyse der Prävalenz assoziierter Autoimmunkrankheiten korrelieren. Ähnlich der Analyse der Prävalenz assoziierter Autoimmunkrankheiten zeigte unsere Auswertung, dass Autoimmunantikörper bei weiblichen LS Patientinnen deutlich öfter vorkommen als bei Männern (91,2% gegen 8,8%; Odds Ratio: 4,1; 95% Konfidenzintervall: 1,9-9,3;  $p < 0,0001$ ). Eine Frau zeigte einen sehr hohen ANA Titer von 1:1280. Der Rest der Patienten hatte ANA-Titer, die niedriger als 1:320 waren. Entsprechend der Analyse autoimmuner Schilddrüsenkrankheiten waren Schilddrüsen-AK bei Frauen ebenfalls häufiger vorhanden als bei Männern (11,1% gegen 4,4%; Odds Ratio: 2,7; 95% Konfidenzintervall: 1,1-6,5;  $p = 0,023$ ). Bei der Auswertung zirkulierender Immunkomplexe, Komplementfaktoren c3 und c4 und des Rheumafaktors haben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ergeben.

**Tab. 6:** Verteilung serologischer Autoimmunparameter der 532 LS Patienten

Parameter	Gesamt (n=532)	Weiblich (n=396)	Männlich(n=136)	P-Werte	Odds Ratio (95% KI)
ANA	39 (7.3%)	38 (9.6%)	1 (0.7%)	<0,0001	4,1(1,9-9,3)
ENA	13 (2.4%)	12 (3.0%)	1 (0.7%)		
Anti-ds-DNS-AK	7 (1.3%)	6 (1.5%)	1 (0.7%)		
ASMA	21 (3.9%)	17 (4.3%)	4 (2.9%)		
SD-AK	50 (9.4%)	44 (11.1%)	6 (4.4%)	0,023	2,7(1,1-6,5)
CIC	46 (8.6%)	34 (8.6%)	12 (8.8%)	1	
c3	13 (2.4%)	11 (2.8%)	2 (1.5%)	0,8	
c4	3 (0.6%)	2 (0.5%)	1 (0.7%)		
RF	7 (1.3%)	7 (1.8%)	0	0,2	

**Abb. 7:** Prävalenz serologischer Autoimmunparameter bei Männern und Frauen

## 4 Diskussion

### 4.1 Geschlechts- und Altersverteilung

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass das weibliche Geschlecht sowohl im Erwachsenen-, als auch im Kindesalter häufiger von LS betroffen ist. In der Literatur finden sich verschiedene Angaben bezüglich der Geschlechterverteilung. So stellte Wallace in seiner LS Studie mit 359 Patienten ein Verhältnis Frau zu Mann von 10:1 auf (Wallace, 1971). Später konnte Meffert in seiner Zusammenfassung verschiedener LS Studien (n=5207) zeigen, dass sich bei ihm eine Ratio von 6:1 ergab (Meffert, et al., 1995). In unserem Patientenkollektiv (n=532) ergibt sich ein Verhältnis Frau zu Mann von 3:1, bei Kindern sogar von 15:1, was jedoch aufgrund der verhältnismäßig geringen Fallzahlen kritischer Hinterfragung bedarf. 5-15% der LS Patienten sind Kinder (Smith and Haefner, 2004). Dies konnte in unserem Kollektiv bestätigt werden (6% Kinder).

Grundsätzlich können Patienten in jedem Alter betroffen sein. Besonders häufig findet sich die Erkrankung bei Frauen prämenarchal und postmenopausal. Bei Männern beträgt das durchschnittliche Erkrankungsalter 30 bis 50 Jahre (Tasker and Wojnarowska, 2003). Die Ergebnisse unseres Kollektivs korrelieren mit den aus der Literatur bekannten Daten. Der Anteil an weiblichen Patientinnen lag prämenopausal bei 7,6% und postmenopausal bei 51% (der Berechnung wurde das Durchschnittsalter für die Menarche von 12 Jahren und der Menopause von 50 Jahren zugrunde gelegt). Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung für Frauen lag bei 48,8 Jahren, welches in etwa mit den Ergebnissen anderer Studien korreliert (Harrington Studie: 54 Jahre, Meyrick Studie: 56 Jahre, Cooper Studie: 63 Jahre) (Cooper, et al., 2008, Harrington and Dunsmore, 1981, Meyrick Thomas, et al., 1988). Das Durchschnittsalter für männliche Patienten lag bei 49,4 Jahren, welches ebenfalls den Ergebnissen der anderen Studien entspricht (Lipscombe Studie: 51 Jahre, Edmonds Studie: 39,3 Jahre) (Edmonds, et al., 2012, Lipscombe, et al., 1997).

### 4.2 Anatomische Lokalisation

Beim Lichen sclerosus wird zwischen genitalem und extragenitalem Befall unterschieden. Sind sowohl genitale als auch extragenitale Läsionen vorhanden, wird vom generalisierten Befall besprochen. Prädilektionsstellen im genitalen Bereich bei Frauen sind die Klitoris, kleine und große Labien und der Introitus vaginae. Bei Männern sind vor allem das Präputium und die Glans penis betroffen. Extragenitaler Befall findet sich bei weiblichen LS Patientin-

nen deutlich häufiger als bei Männern. Extragenital sind vor allem Brust, Schultern und proximale Extremitäten betroffen (Funaro, 2004, Meffert, et al., 1995, Powell and Wojnarowska, 1999, Val and Almeida, 2005).

Eine große Zusammenfassung von LS Studien (n=5207) konnte zeigen, dass in 84% der Fälle (4308 Patienten) genitaler und in 16% (805 Patienten) extragenitaler Befall vorlag (Meffert, et al., 1995). In unserem Kollektiv zeigte sich in 85% (452 Patienten) der Fälle genitaler und in 15% (80 Patienten) extragenitaler Befall, was recht genau den bisherigen Ergebnissen entspricht.

Wird die Lokalisation in beiden Geschlechtern voneinander getrennt betrachtet, so zeigten 82% der weiblichen Patientinnen in unserem Kollektiv genitalen und 18% extragenitalen Befall. Unsere Ergebnisse entsprechen damit den anderen Studien, bei denen sich anogenitaler Befall in 82%-84% und extragenitaler Befall in 16%-18% der Fälle zeigte (Harrington and Dunsmore, 1981, Meyrick Thomas, et al., 1988).

Bei männlichen Patienten stimmen unsere Ergebnisse bezüglich der Lokalisation ebenfalls mit den Ergebnissen anderer Studien überein. In unserem Kollektiv fanden sich in 96% der Fälle genitale und lediglich in 4% der Fälle extragenitale Läsionen. Andere Studien zeigten fast ausschließlich genitalen Befall bei Männern in bis zu 99% der Fälle. Perianale Läsionen fanden sich weder in unserem, noch in anderen männlichen Kollektiven (Edmonds, et al., 2012, Lipscombe, et al., 1997).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass unsere Ergebnisse bezüglich der Verteilung genitaler und extragenitaler Läsionen bei LS Patienten mit denen anderer Studien sehr gut übereinstimmen.

### **4.3 Prävalenz der assoziierten Autoimmunerkrankungen**

Der Lichen sclerosus ist eine komplexe, chronisch inflammatorische Hauterkrankung, dessen Ausprägungsgrad von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird. Die Ätiologie der Erkrankung ist bislang noch nicht hinreichend geklärt. Im Allgemeinen wird der LS als eine autoimmun-assoziierte Erkrankung mit Prädilektionsstellen im anogenitalen Bereich gesehen, von der Frauen viel häufiger betroffen sind. Die genaue Pathogenese bleibt jedoch nach wie vor unklar und ist Thema zahlreicher wissenschaftlicher Veröffentlichungen (Murphy, 2010). Spezifische, gegen die Basalmembran gerichtete Antikörper wurden in den Seren der LS Patienten gefunden. Bei einem hohen Teil der Patienten konnten Antikörper gegen das extrazelluläre Matrixprotein 1 nachgewiesen werden (Howard, et al., 2004, Oyama, et al., 2003). Des Weiteren haben einige wissenschaftliche Studien bereits die Assoziation von Autoimmunerkrankungen

kungen und LS beschrieben und nachgewiesen. Die Hypothese, dass es sich hierbei um eine autoimmune Erkrankung handelt, wird dadurch weiter gestützt. Da diese Erkrankung viel häufiger Frauen betrifft, konzentrierten sich die meisten wissenschaftlichen Studien auf weibliche Patientenkollektive. Harrington et al. zeigten 1981, dass 17 (34%) von den 50 untersuchten Patientinnen eine Autoimmunerkrankung hatten. Am meisten vertreten waren Alopecia areata und perniziöse Anämie (jeweils 10%). Außerdem hat sich in dieser Studie herausgestellt, dass die Inzidenz für Autoimmunkrankheiten am höchsten war, wenn die Patienten zum Zeitpunkt des Ausbruchs der Erkrankung zwischen 41 und 60 Jahre alt waren (Harrington and Dunsmore, 1981). Eine weitere Studie mit 350 Frauen zeigte insgesamt eine niedrigere Inzidenz, und zwar ließen sich dort bei 75 (21,5%) der 350 untersuchten LS Patientinnen Autoimmunkrankheiten nachweisen (Vanderpump, et al., 1995). Am häufigsten trat hier Alopecia areata (9%), gefolgt von Schilddrüsenerkrankungen und Vitiligo (jeweils 6%) auf (Meyrick Thomas, et al., 1988). Letztendlich bestätigten neuere Studien von Birenbaum (Birenbaum and Young, 2007) und Cooper (Cooper, et al., 2008) die hohe Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bei Patientinnen mit LS. Birenbaum et al. fanden bei 63 (30%) der 211 untersuchten Patientinnen eine Schilddrüsenerkrankung. Die Fall-Kontroll-Studie von Cooper et al., bei der 190 LS Patientinnen untersucht wurden, zeigte, dass 28,4% eine Autoimmunerkrankung hatten. In der gesunden Kontrollgruppe waren es 8,7%. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe kamen bei LS Patienten Autoimmunerkrankungen wie Schilddrüsenerkrankungen (16,3% gegen 7,9%), Vitiligo (10,5% gegen 0%), Alopecia areata (2,6% gegen 0,1%), perniziöse Anämie (3,6% gegen 0,4%) und ZS (1,5% gegen 0,1%) deutlich häufiger vor. Die Prävalenz autoimmunologisch induzierter SD-Erkrankungen in der Kontrollgruppe von Cooper entspricht der Prävalenz autoimmunologischer SD-Erkrankungen in der Normalbevölkerung (Vanderpump, et al., 1995). Soweit bekannt, existiert in der Literatur noch keine Studie, die den direkten Vergleich zwischen der Prävalenz der Autoimmunerkrankungen bei männlichen und weiblichen LS Patienten beschreibt. Basierend auf einem Kollektiv von 532 Patienten ist unsere Studie die größte, die bislang zu diesem Thema veröffentlicht wurde. Werden die Ergebnisse der bis dato veröffentlichten Studien mit den Eigenen verglichen, lässt sich festhalten, dass der Prozentsatz der Frauen mit einer Autoimmunerkrankung in unserem Kollektiv (18,9%) niedriger ist als in den Studien davor. Die anderen Studien hatten hier höhere Prozentangaben, die bei ca. 30% Prozent lagen. Die Prävalenz der autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (15,2%) ist zwar niedriger als in der Studie von Birenbaum (30%), aber dem Ergebnis der Cooper Studie sehr ähnlich (16,3% der LS Patientinnen im Vergleich zu 7,9% in der gesunden Kontrollgruppe). Interessanterweise hatte keiner der Patienten in unserer Studie

Vitiligo, AA oder perniziöse Anämie. Diese Autoimmunkrankheiten wurden in den vorausgegangenen Studien gefunden (Cooper, et al., 2008, Harrington and Dunsmore, 1981, Meyrick Thomas, et al., 1988). Diese Differenzen sind am ehesten durch die regional unterschiedliche Prävalenz der Erkrankungen zu erklären.

Es gibt bisher nur wenige Studien, die sich mit der Prävalenz autoimmuner Erkrankungen bei Männern beschäftigt haben. Lipscombe et al. zeigten 1997, dass die Prävalenz assoziierter Autoimmunerkrankungen in ihrem Patientenkollektiv (35 Männer) sehr niedrig war und männliche LS Patienten ebenfalls weniger perianale und extragenitale Läsionen aufwiesen. Sie postulierten aus ihren Ergebnissen, dass die Ätiologie des LS sich zwischen Männern und Frauen unterscheidet (Lipscombe, et al., 1997). In einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Analyse bei einem großen männlichen Kollektiv (329 Patienten), bei der verschiedene klinische Parameter untersucht wurden, schienen autoimmune Mechanismen bei der Pathogenese des männlichen LS ebenfalls keine Rolle zu spielen. Es zeigte sich, dass nur 7% der Patienten assoziierte Autoimmunkrankheiten wie Alopezia areata, Vitiligo, Schilddrüsenerkrankungen und Colitis ulcerosa hatten (Edmonds, et al., 2012). Diese Ergebnisse decken sich gut mit unseren Resultaten (5,1%). Werden unsere Ergebnisse mit der gesunden Kontrollgruppe in der Cooper Studie verglichen, so ist die Prävalenz der Autoimmunerkrankungen in unserem männlichen LS-Kollektiv niedriger als in der Normalbevölkerung (5,1% gegen 8,7%). Die Prävalenz autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen scheint ebenfalls niedriger zu sein (3,8% gegen 7,9%). Es kann somit vermutet werden, dass autoimmune Faktoren in der Pathogenese des LS bei Männern keine wichtige Rolle spielen. Edmonds et al. spekulieren in ihrer Arbeit über andere mögliche kausale Faktoren, die für die Entwicklung des LS bei Männern verantwortlich sind. Es ist bekannt, dass LS deutlich öfter bei Männern ohne Zirkumzision in der Vorgeschichte vorkommt (Mallon, et al., 2000). Bei im Kindesalter zirkumzidierten Patienten kommt die Dermatose praktisch nie vor. Daraus resultiert, dass die Präsenz des Präputiums ein entscheidender Faktor in der Pathogenese des LS bei Männern sein muss. Die Vorhaut bildet die Umgebung, in der sich die Inflammation ungehindert ausbreiten kann (Bunker, 2001). Es kann angenommen werden, dass bei einem nicht funktionalen Verschluss aus der Harnröhre Urin tröpfelt (Mikroinkontinenz) und sich zwischen Penis und dem inneren Teil des Präputialblattes konzentriert (O'Farrell, et al., 2007). Dadurch kommt es zur vermehrten Feuchtigkeit und Reizung der Schleimhaut in diesem Bereich, die schließlich zur Entwicklung des LS bei prädisponierten Individuen führen kann. Mikroinkontinenz stellt demnach den entscheidenden ursächlichen Faktor in der Pathogenese des LS bei Männern dar. Dies erklärt auch die typischen Prädilektionsstellen (Glans und Präputium), die Seltenheit extragenitaler

und perianaler Läsionen und die hohe Heilungsquote des genitalen LS bei Männern nach einer Zirkumzision (Edmonds, et al., 2012).

Einige Studien mit recht widersprüchlichen Ergebnissen haben die Assoziation zwischen kindlichem LS und Autoimmunität dokumentiert. Powell et al. konnten bei 4% der untersuchten Mädchen mit LS assoziierte Autoimmunerkrankungen nachweisen. Eine positive Familienanamnese bezüglich der Autoimmunität konnte bei 56% von den untersuchten Patientinnen nachgewiesen werden (Powell, et al., 2000). Ein Jahr später untersuchte die gleiche Arbeitsgruppe ein Kollektiv von 70 LS Patientinnen. Der Prozentsatz für Autoimmunerkrankungen lag hier schon deutlich höher (15%). Bei 10% der Mädchen wurden serologische Autoimmunparameter gefunden und 65% hatten positive FA bezüglich Autoimmunerkrankungen (Powell and Wojnarowska, 2001). In unserem Patientenkollektiv waren insgesamt 32 Kinder eingeschlossen. Keiner der Kinder hatte eine Autoimmunerkrankung vorzuweisen. Allerdings war die Zahl der Kinder in unserem Patientenkollektiv vergleichsweise gering und eine Befragung nach positiver FA wurde nicht standartmäßig durchgeführt. Angesichts der geringen Fallzahlen konnten wir die Prävalenz autoimmuner Erkrankungen zwischen Kindern und Erwachsenen nicht vergleichen und die erhobenen Daten sind mit Vorsicht zu interpretieren.

#### **4.4 Serologische Autoimmunparameter**

Wie bereits oben beschrieben, sind autoimmunologische Vorgänge in der Pathogenese des LS schon seit Längerem bekannt. In den Studien, die sich mit der Prävalenz verschiedener Autoimmunerkrankungen beschäftigt haben, wurden ebenfalls die Prävalenzen verschiedener Antikörper beschrieben. Harrington et al. konnten bei 74% der Patientinnen aus seinem Kollektiv verschiedene Antikörper nachweisen. In der Studie von Meyrick waren es 42%. (Harrington and Dunsmore, 1981, Meyrick Thomas, et al., 1988). Interessanterweise zeigte sich in der Cooper-Studie kein Unterschied zwischen den Prävalenzen der Antikörper zwischen dem LS-Kollektiv und der Kontrollgruppe (21% gegen 20%). In unserem Kollektiv hingegen zeigten 32% der Patientinnen zirkulierende Antikörper. Dieses Ergebnis liegt deutlich unter den Prozentangaben von Meyrick und Harrington, allerdings über dem Wert der Kontrollgruppe von Cooper. Werden die Ergebnisse der einzelnen Antikörpergruppen verglichen, so ergeben sich recht interessante Resultate.

Zur Gruppe der ANA gehören diverse Antikörper, die sich gegen makromolekulare Komponenten des Zellkerns richten. ANA können auch in gesunden Individuen vorkommen. Das Vorhandensein von diesen Antikörpern bei bestimmten autoimmunologischen sowie rheuma-

tologischen Erkrankungen gilt als Diagnose und Prognose bestimmend (Pisetsky, 2012). Zu diesen gehören Autoimmunerkrankungen wie SLE, systemische Sklerodermie, Poly- und Dermatomyositis, Sjögren Syndrom, CREST-Syndrom, mixed connective tissue disease, PBC und Autoimmunhepatitis. Bei vielen weiteren autoimmunologischen Erkrankungen wird die Anwesenheit von ANA als Begleitphänomen beschrieben (Cabiedes and Nunez-Alvarez, 2010). Einige Studien konnten bislang das Vorhandensein von ANA bei LS Patienten nachweisen (Cooper, et al., 2008, Harrington and Dunsmore, 1981, Meyrick Thomas, et al., 1988). Der prozentuale Anteil der Patientinnen, die ANA aufwiesen, lag in unserem Kollektiv bei 9,6%, welches den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen ähnelt (Meyrick Studie 10% und Cooper Studie 9%). Lediglich in der Harrington Studie lagen die Werte für ANA mit 30% deutlich höher. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe der Cooper Studie konnte keine bedeutend höhere Prävalenz für ANA nachgewiesen werden.

Als ASMA werden Antikörper bezeichnet, die sich gegen Bestandteile der glatten Muskulatur richten. Besonders wichtig ist diese Gruppe bei der Diagnose der autoimmunen Hepatitis. Allerdings wurden ASMA bereits im Zusammenhang mit diversen anderen autoimmunologischen Krankheiten (Johanet and Ballot, 2012), auch mit Lichen sclerosus, (Cooper, et al., 2008, Harrington and Dunsmore, 1981, Meyrick Thomas, et al., 1988) beschrieben. Der prozentuale Anteil an Patientinnen mit ASMA lag in unserem Kollektiv bei 4,3%. Dies korreliert mit den Ergebnissen anderer Studien (Meyrick und Harrington Studien jeweils 4,0%). Das Ergebnis der Cooper Studie war mit 2% niedriger. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe der Cooper Studie konnten alle Arbeitsgruppen höhere Prävalenzen für ASMA nachweisen.

Zu der Gruppe der SD-Antikörper werden 3 verschiedene Antikörperklassen (TRAK, TPO-AK, TG-AK) gezählt, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen spielen. Die autoimmune Schilddrüsenerkrankung zeigt zwei gegensätzliche Phänotypen. M. Basedow führt zu einer hyperthyreotischen Stoffwechsellage und Hashimoto Thyreoiditis endet schließlich in einer Hypothyreose. Die TRAK kommen charakteristischerweise beim M. Basedow vor, TPO-AK finden sich sowohl bei M. Basedow als auch bei der Hashimoto Thyreoiditis. TG-AK sind pathognomonisch für die autoimmune Hashimoto Thyreoiditis (Orgiazzi, 2012). In mehreren Studien wurde bereits die Assoziation und das Vorkommen von SD-AK bei LS Patienten beschrieben (Cooper, et al., 2008, Harrington and Dunsmore, 1981, Meyrick Thomas, et al., 1988).

Werden die Prävalenzen der SD-AK in verschiedenen Gruppen verglichen, so korrelieren unsere Werte (11,1%) mit den Werten der Cooper Studie (9%). Meyrick (25%) und Harring-

ton (48%) Studien hatten beide höhere Werte dokumentiert. Interessanterweise lag die Prävalenz zirkulierender SD-AK sowohl in Coopers, als auch in unserer Studie unter der Prävalenz autoimmuner SD-Erkrankungen (Cooper: 9% zu 16,3%, unser Kollektiv: 11,1% zu 15,2%). Ein möglicher Erklärungsansatz für die niedrige Prävalenz der SD-Antikörper begründet sich aus der Beobachtung, dass im Laufe der Hypothyreose Behandlung mit Thyroxin die SD-AK abfallen oder gar verschwinden können (Vanderpump, et al., 1995).

Als extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) werden eine Gruppe von azidotischen Makromolekülen bezeichnet, die aus dem sauren Anteil des Zellkerns abgetrennt werden (Moore, et al., 1981). Über zwanzig verschieden ENAs sind in der Wissenschaft bislang bekannt und das Auftreten von Antikörpern gegen ENA wird bei verschiedenen infektiösen, malignen und degenerativen Erkrankungen (Pahor, et al., 1998), aber auch bei LS (Cooper, et al., 2008, Harrington and Dunsmore, 1981, Meyrick Thomas, et al., 1988) beschrieben.

In unserem Kollektiv wurde bei betroffenen Patienten zunächst ein ENA-Screening durchgeführt, das bei positivem Ergebnis näher differenziert wurde. Bei 3% der untersuchten Patientinnen konnten ENA nachgewiesen werden. Die vorausgegangenen Studien konnten alle in 1% der Fälle positive Ergebnisse nachweisen, allerdings haben sich die meisten Studien auf AMA konzentriert (Cooper, et al., 2008, Harrington and Dunsmore, 1981, Meyrick Thomas, et al., 1988). In der Kontrollgruppe von Cooper zeigte sich ebenfalls eine Prävalenz für AMA von 1%. Angesichts der geringen Fallzahlen in unserem Kollektiv und der Tatsache, dass ENA bei verschiedenen Erkrankungen vorkommen (Moore, et al., 1981), kann anhand unseres Kollektivs keine prognostische Bedeutung für ENA beigemessen werden. Vor dem Hintergrund, dass die anderen Studien vorwiegend AMA bestimmt hatten, können ebenfalls keine Vergleiche aufgestellt werden, so dass hier weitere Untersuchungen mit entsprechenden Fallzahlen erfolgen müssen.

## 5 Zusammenfassung

Einige vorausgegangene Studien haben bereits bewiesen, dass weibliche LS Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen vorweisen, während diese Assoziation anscheinend bei männlichen Patienten fehlt. Bei weiblichen LS Patientinnen finden sich im Vergleich zu Männern besonders häufig vor allem autoimmunologisch induzierte SD-Erkrankungen. Angesichts dieser Beobachtung kann vermutet werden, dass die Pathogenese des LS bei Männern und Frauen unterschiedlich sein muss.

Das Hauptziel unserer Studie war der direkte Vergleich der Prävalenz assoziierter Autoimmunkrankheiten zwischen weiblichen und männlichen LS Patienten. Die Ergebnisse untermauern deutlich die Hypothese der unterschiedlichen Pathogenese zwischen den beiden Geschlechtern. Allerdings müssen bei der Interpretation einige einschränkende Aspekte der Studie beachtet werden. Im Gegensatz zu der Cooper-Studie wurde bei unserer Studie keine gleichgeschlechtliche und gleichaltrige Kontrollgruppe einbezogen. Nichtsdestotrotz, vorausgegangene Studien haben klar demonstriert, dass assoziierte Autoimmunerkrankungen bei weiblichen LS Patientinnen deutlich öfter vorkommen als bei gesunden Kontrollgruppen. Darüber hinaus fand das Screening der Patienten für Autoimmunerkrankungen und serologische Autoimmunparameter einmalig bei der Erstvorstellung statt. Interessant wäre es die Antikörper über einen längeren Zeitraum zu verfolgen, um zu sehen, ob diese Parameter mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Weiterhin war die Zahl der Kinder in unserem Patientenkollektiv äußerst klein. Infolgedessen konnte kein Vergleich zwischen der Prävalenz autoimmuner Krankheiten von Kindern und Erwachsenen aufgestellt werden. Außerdem ist in vorausgegangenen Studien von hohen Raten autoimmuner Krankheiten (12%-36%) in der Familienanamnese von LS Patienten berichtet worden (Cooper, et al., 2008, Harrington and Dunsmore, 1981, Meyrick Thomas, et al., 1988, Sherman, et al., 2010). Leider war dieser Punkt in der Anamnese unseres Kollektivs nicht enthalten. Folglich können diesbezüglich keine Aussagen getroffen werden. Letztendlich setzte sich unser Kollektiv aus ausschließlich kaukasischen Patienten zusammen. Die Ergebnisse können somit nicht ohne Weiteres auf alle ethnischen Gruppen ausgeweitet werden.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass die retrospektive Analyse unseres großen Patientenkollektivs eindeutig gezeigt hat, dass weibliche LS Patientinnen oft assoziierte Autoimmunkrankheiten vorweisen. Im besonderen Maße ist hierbei die Schilddrüse betroffen. Solch eine Assoziation fehlt jedoch bei männlichen Patienten. In Anbetracht dieser Differenzen ist die Annahme, dass die Pathogenese des LS bei Frauen und Männern unterschiedlich

sein muss, bestätigt. Bei täglichen Routineuntersuchungen sollten demnach in der Zukunft weibliche LS Patientinnen weiterhin auf andere Autoimmunkrankheiten gescreent werden. Bei männlichen Patienten kann vermutlich auf ein derartiges Screening bei fehlender Klinik verzichtet werden.

## Literaturverzeichnis

- ACOG Practice Bulletin No. 93 (2008). Diagnosis and management of vulvar skin disorders. *Obstet Gynecol* **111** (5), 1243-1253
- Aynaud, O., Piron, D. and Casanova, J. M. (1999). Incidence of preputial lichen sclerosis in adults: histologic study of circumcision specimens. *J Am Acad Dermatol. United States*, 923-926
- Aynaud, O. and Plantier, F. (2010). Genital lichen sclerosis treated by carbon dioxide laser. *Eur J Dermatol. France*, 387-388
- Ballester, I., Banuls, J., Perez-Crespo, M. and Lucas, A. (2009). Extragenital bullous lichen sclerosis atrophicus. *Dermatol Online J* **15** (1), 6
- Beattie, P.E., Dawe, R.S., Ferguson, J. and Ibbotson, S.H. (2006). UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* **31**(3), 343-7
- Berth-Jones, J., Graham-Brown, R. A. and Burns, D. A. (1991). Lichen sclerosis et atrophicus--a review of 15 cases in young girls. *Clin Exp Dermatol* **16** (1), 14-17
- Birenbaum, D. L. and Young, R. C. (2007). High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosis. *J Reprod Med* **52** (1), 28-30
- Bornstein, J., Heifetz, S., Kellner, Y., Stolar, Z. and Abramovici, H. (1998). Clobetasol dipropionate 0.05% versus testosterone propionate 2% topical application for severe vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol. United States*, 80-84
- Bracco, G. L., Carli, P., Sonni, L., Maestrini, G., De Marco, A., Taddei, G. L. and Cattaneo, A. (1993). Clinical and histologic effects of topical treatments of vulval lichen sclerosis. A critical evaluation. *J Reprod Med* **38** (1), 37-40
- Brisigotti, M., Moreno, A., Murcia, C., Matias-Guiu, X. and Prat, J. (1989). Verrucous carcinoma of the vulva. A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Int J Gynecol Pathol* **8** (1), 1-7
- Bunker, C. B. (2001). Topics in penile dermatology. *Clin Exp Dermatol* **26** (6), 469-479
- Bunker, C. B., Neill, S. and Staughton, R. C. (2004). Topical tacrolimus, genital lichen sclerosis, and risk of squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol. United States*, 1169
- Cabiedes, J. and Nunez-Alvarez, C. A. (2010). Antinuclear antibodies. *Reumatol Clin* **6** (4), 224-230
- Carli, P., Cattaneo, A., De Magnis, A., Biggeri, A., Taddei, G. and Giannotti, B. (1995). Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen sclerosis: a longitudinal cohort study. *Eur J Cancer Prev* **4** (6), 491-495
- Cattaneo, A., De Magnis, A., Botti E., Sonni L., Carli P. and Taddei G.L. (2003). Topical mometasone furoate for vulvar lichen sclerosis. *J Reprod Med* **48**(6), 444-8.

- Caturegli, P., De Remigis, A. and Rose, N.R. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* **13**(4-5), 391-7
- Chalmers, R. J., Burton, P. A., Bennett, R. F., Goring, C. C. and Smith, P. J. (1984). Lichen sclerosus et atrophicus. A common and distinctive cause of phimosis in boys. *Arch Dermatol* **120** (8), 1025-1027
- Chi, C. C., Kirtschig, G., Baldo, M., Lewis, F., Wang, S. H. and Wojnarowska, F. (2012). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol. United States*, 305-312
- Cooper, S. M., Ali, I., Baldo, M. and Wojnarowska, F. (2008). The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol. United States*, 1432-1435
- Cooper, S. M., Gao, X. H., Powell, J. J. and Wojnarowska, F. (2004). Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol. United States*, 702-706
- Cox, N. H., Mitchell, J. N. and Morley, W. N. (1986). Lichen sclerosus et atrophicus in non-identical female twins. *Br J Dermatol* **115** (6), 743
- Criado, P. R., Lima, F. H., Miguel, D. S., Valente, N. Y., Vasconcellos, C. and Sittart, J. A. (2002). Lichen sclerosus--a keratotic variant. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **16** (5), 504-505
- Crum, C. P., McLachlin, C. M., Tate, J. E. and Mutter, G. L. (1997). Pathobiology of vulvar squamous neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* **9** (1), 63-69
- Dahlman-Ghozlan, K., Hedblad, M. A. and von Krogh, G. (1999). Penile lichen sclerosus et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. *J Am Acad Dermatol. United States*, 451-457
- Dalziel, K. L. (1995). Effect of lichen sclerosus on sexual function and parturition. *J Reprod Med* **40** (5), 351-354
- Dalziel, K. L. and Wojnarowska, F. (1993). Long-term control of vulval lichen sclerosus after treatment with a potent topical steroid cream. *J Reprod Med* **38** (1), 25-27
- De Tran, Q. H., Guay, E., Chartier, S. and Tousignant, J. (2001). Tacrolimus in dermatology. *J Cutan Med Surg* **5** (4), 329-335
- Depasquale, I., Park, A. J. and Bracka, A. (2000). The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int. England*, 459-465
- Derrick, E. K., Ridley, C. M., Kobza-Black, A., McKee, P. H. and Neill, S. M. (2000). A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol. England*, 1217-1223
- Dillner, J., von Krogh, G., Horenblas, S. and Meijer, C. J. (2000). Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* (205), 189-193
- Djurica, S., Trbojevic, B., Milosevic, D. P. and Markovic, N. (2005). Autoimmune thyroid disease-clinical symptoms of associated autoimmunity. *Srp Arh Celok Lek* **133**, 16-24

- Edey, K., Bisson, D. and Kennedy, C. (2006). Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosis. *BJOG*. England, 1482-1483
- Edmonds, E. V., Hunt, S., Hawkins, D., Dinneen, M., Francis, N. and Bunker, C. B. (2012). Clinical parameters in male genital lichen sclerosis: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **26 (6)**, 730-737
- Firth J. (2011). Rheumatoid arthritis: diagnosis and multidisciplinary management. *Br J Nurs*. **20 (18)**, 1179-80
- Fischer, G. and Bradford, J. (2007). Topical immunosuppressants, genital lichen sclerosis and the risk of squamous cell carcinoma: a case report. *J Reprod Med* **52 (4)**, 329-331
- Fistarol S. K. and Itin P. H. (2013). Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol* **14(1)**, 27-47
- Friedrich, E. G. (1976). Lichen sclerosis. *J Reprod Med* **17 (3)**, 147-154
- Friedrich, E. G., Jr. and Kalra, P. S. (1984). Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosis, and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med* **310 (8)**, 488-491
- Funaro, D. (2004). Lichen sclerosis: a review and practical approach. *Dermatol Ther* **17 (1)**, 28-37
- Fung, M. A. and LeBoit, P. E. (1998). Light microscopic criteria for the diagnosis of early vulvar lichen sclerosis: a comparison with lichen planus. *Am J Surg Pathol* **22 (4)**, 473-478
- Giles, G. G. and Kneale, B. L. (1995). Vulvar cancer: the Cinderella of gynaecological oncology. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **35 (1)**, 71-75
- Gilhar, A., Etzioni, A. and Paus R. (2012). Alopecia areata. *N Engl J Med* **366 (16)**, 1515-25
- Gupta, A. K., Adamiak, A. and Chow, M. (2002). Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **16 (2)**, 100-114
- Gurumurthy, M., Morah, N., Gioffre, G. and Cruickshank, M. E. (2012). The surgical management of complications of vulval lichen sclerosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Ireland, 79-82
- Haefner, H. K., Tate, J. E., McLachlin, C. M. and Crum, C. P. (1995). Vulvar intraepithelial neoplasia: age, morphological phenotype, papillomavirus DNA, and coexisting invasive carcinoma. *Hum Pathol* **26 (2)**, 147-154
- Hagedorn, M., Buxmeyer, B., Schmitt, Y. and Bauknecht, T. (2002). Survey of genital lichen sclerosis in women and men. *Arch Gynecol Obstet* **266 (2)**, 86-91
- Hallopeau, H. (1887). Du lichen plan et particulièrement de sa forme atrophique: lichen plan scléreux. *Ann Dermatol Syphiligr*.
- Hallopeau, H. (1896). Sur un nouveau cas de lichen plan atrophique. *Ann. Derm. Syph.*

- Handfield-Jones, S. E., Hinde, F. R. and Kennedy, C. T. (1987). Lichen sclerosus et atrophicus in children misdiagnosed as sexual abuse. *Br Med J* **294** (6584), 1404-1405
- Harrington, C. I. and Dunsmore, I. R. (1981). An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br J Dermatol* **104** (5), 563-566
- Hengge, U. R., Krause, W., Hofmann, H., Stadler, R., Gross, G., Meurer, M., Brinkmeier, T., Frosch, P., Moll, I., Fritsch, P., Muller, K., Meykadeh, N., Marini, A., Ruzicka, T. and Gollnick, H. (2006). Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus. *Br J Dermatol*. England, 1021-1028
- Howard, A., Dean, D., Cooper, S., Kirtshig, G. and Wojnarowska, F. (2004). Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Australas J Dermatol* **45** (1), 12-15
- Huggins, R. H., Schwartz, R. A. and Janniger, C. K. (2005). Vitiligo. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* **14** (4), 137-142
- Jensen, T., Worsaae, N. and Melgaard, B. (2002). Oral lichen sclerosus et atrophicus: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. United States, 702-706
- Johanet, C. and Ballot, E. (2012). Auto-antibodies in autoimmune hepatitis: anti-smooth muscle antibodies (ASMA). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* **36** (2), 189-191
- Jones, R. W., Scurry, J., Neill, S. and MacLean, A. B. (2008). Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol*. United States **496**, 491-493
- Kastner, U. and Altmeyer, P. (2003). Cryosurgery-the last resort or a surgical alternative in the treatment of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva (LSAV)? *J Dtsch Dermatol Ges* **1** (3), 206-211
- Kaupilla, S., Kotila, V., Knuuti, E., Vare, P. O., Vittaniemi, P. and Nissi, R. (2010). The effect of topical pimecrolimus on inflammatory infiltrate in vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol*. United States, 181-184
- Kaur, S., Thami, G. P., Kanwar, A. J. and Mohan, H. (2002). Linear oro-facial lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* **27** (6), 467-470
- Kiss, A., Kiraly, L., Kutasy, B. and Merksz, M. (2005). High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol*. United States, 305-308
- Kohlberger, P. D., Joura, E. A., Bancher, D., Gitsch, G., Breitenecker, G. and Kieback, D. G. (1998). Evidence of androgen receptor expression in lichen sclerosus: an immunohistochemical study. *J Soc Gynecol Investig*. United States, 331-333
- Kreuter A. (2012) Localized scleroderma. *Dermatol Ther*. **25**(2), 135-47

- Kreuter, A., Gambichler, T., Avermaete, A., Happe, M., Bacharach-Buhles, M., Hoffmann, K., Jansen, T., Altmeyer, P. and von Kobyletzki, G. (2002). Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosis: results of a preliminary study. *J Am Acad Dermatol. United States*, 251-255
- Kreuter, A., Wischnewski, J., Terras, S., Altmeyer, P., Stucker, M. and Gambichler, T. (2012). Coexistence of lichen sclerosis and morphea: A retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol. United States*, 1157-62.
- Kulkarni, S., Barbagli, G., Kirpekar, D., Mirri, F. and Lazzeri, M. (2009). Lichen sclerosis of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. *Eur Urol. Switzerland*, 945-954
- Kung, F. (2000). Lichen sclerosis - present-day hormonal therapy. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch. Switzerland*, 29-32
- Kyriakou A., Patsialas C., Patsatsi A. and Sotiriadis, D. (2013). Treatment of male genital lichen sclerosis with clobetasol propionate and maintenance with either methylprednisolone aceponate or tacrolimus: a retrospective study. *J Dermatolog Treat* **24(6)**, 431-4
- Lagos, B. R. and Maibach, H. I. (1998). Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Dermatol* **139 (5)**, 763-766
- Lapcevic, M. (2005). Autoimmune thyroid disease and associated diseases. *Srp Arh Celok Lek* **133**, 84-87
- Laymon, C. W. (1951). Lichen sclerosis et atrophicus and related disorders. *AMA Arch Derm Syphilol* **64 (5)**, 620-627
- Le Cleach, L. and Chosidow, O. (2012). Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med.*, **366(8)**, 723-32
- Leibowitch, M., Neill, S., Pelisse, M. and Moyal-Baracco, M. (1990). The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol* **97 (12)**, 1135-1139
- Liatsikos, E. N., Perimenis, P., Dandinis, K., Kaladelfou, E. and Barbalias, G. (1997). Lichen sclerosis et atrophicus. Findings after complete circumcision. *Scand J Urol Nephrol* **31 (5)**, 453-456
- Lipscombe, T. K., Wayte, J., Wojnarowska, F., Marren, P. and Luzzi, G. (1997). A study of clinical and aetiological factors and possible associations of lichen sclerosis in males. *Australas J Dermatol* **38 (3)**, 132-136
- Liu, J.T., Yeh, H.M., Liu, S.Y., Chen, K.T. (2014). Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop* **5(4)**, 537-43
- Lorenz, B., Kaufman, R. H. and Kutzner, S. K. (1998). Lichen sclerosis. Therapy with clobetasol propionate. *J Reprod Med* **43 (9)**, 790-794

- Luesley, D. M. and Downey, G. P. (2006). Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosis. *BJOG*. England, 832-834
- Mallon, E., Hawkins, D., Dinneen, M., Francics, N., Fearfield, L., Newson, R. and Bunker, C. (2000). Circumcision and genital dermatoses. *Arch Dermatol* **136 (3)**, 350-354
- Marren, P., Wojnarowska, F. and Powell, S. (1992). Allergic contact dermatitis and vulvar dermatoses. *Br J Dermatol* **126 (1)**, 52-56
- Marren, P., Yell, J., Charnock, F. M., Bunce, M., Welsh, K. and Wojnarowska, F. (1995). The association between lichen sclerosis and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol* **132 (2)**, 197-203
- Meffert, J. J., Davis, B. M. and Grimwood, R. E. (1995). Lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* **32 (3)**, 393-416
- Menconi, F., Marcocci, C. and Marinò, M. (2014). Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev.* **13(4-5)**, 398-402
- Meuli, M., Briner, J., Hanimann, B. and Sacher, P. (1994). Lichen sclerosis et atrophicus causing phimosis in boys: a prospective study with 5-year followup after complete circumcision. *J Urol* **152 (3)**, 987-989
- Meyrick Thomas, R. H. and Kennedy, C. T. (1986). The development of lichen sclerosis et atrophicus in monozygotic twin girls. *Br J Dermatol* **114 (3)**, 377-379
- Meyrick Thomas, R. H., Ridley, C. M., McGibbon, D. H. and Black, M. M. (1988). Lichen sclerosis et atrophicus and autoimmunity-a study of 350 women. *Br J Dermatol* **118 (1)**, 41-46
- Milligan, A., Graham-Brown, R. A. and Burns, D. A. (1988). Lichen sclerosis et atrophicus following sunburn. *Clin Exp Dermatol* **13 (1)**, 36-37
- Monsálvez, V., Rivera, R. and Vanaclocha, F. (2010). Lichen sclerosis. *Actas Dermosifiliogr* **101 (1)**, 31-38
- Moore, T. L., Weiss, T. D., Neucks, S. H., Baldassare, A. R. and Zuckner, J. (1981). Extractable nuclear antigens. *Semin Arthritis Rheum* **10 (4)**, 309-318
- Murphy, R. (2010). Lichen sclerosis. *Dermatol Clin* **28 (4)**, 707-715
- Nasca, M. R., Innocenzi, D. and Micali, G. (1999). Penile cancer among patients with genital lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. United States, 911-914
- Neill, S. M., Lewis, F. M., Tatnall, F. M., Cox, N. H. and Dermatologists, B. A. O. (2010). British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol* **163 (4)**, 672-682
- Nestle, F.O., Kaplan, D.H. and Barker, J. (2009). Psoriasis. *N Engl J Med* **361(5)**, 496-509
- Nissi, R., Eriksen, H., Risteli, J. and Niemimaa, M. (2007). Pimecrolimus cream 1% in the treatment of lichen sclerosis. *Gynecol Obstet Invest*. Basel. Switzerland, 151-154

- O'Farrell, N., Morison, L. and Chung, C. K. (2007). Low prevalence of penile wetness among male sexually transmitted infection clinic. *Sex Transm Dis* **34** (6), 408-409
- Orgiazzi, J. (2012). Thyroid autoimmunity. *Presse Med* **41**(12), 611-25
- Ormerod, A. D. (2005). Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol. England*, 701-705
- Oyama, N., Chan, I., Neill, S. M., Hamada, T., South, A. P., Wessagowit, V., Wojnarowska, F., D'Cruz, D., Hughes, G. J., Black, M. M. and McGrath, J. A. (2003). Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet. England*, 118-123
- Pahor, A., Krajnc, I., Gorenjak, M. and Holc, I. (1998). The clinical significance of antinuclear antibodies in connective tissue disease. *Wien Klin Wochenschr* **110** (9), 338-341
- Pinto-Almeida, T. and Torres, T. (2014). Biologic therapy for psoriasis - still searching for the best target. *An Bras Dermatol* **89**(2), 365-7
- Pisetsky, D. S. (2012). Antinuclear antibodies in rheumatic disease: a proposal for a function-based. *Scand J Immunol* **76** (3), 223-228
- Powell, J., Robson, A., Cranston, D., Wojnarowska, F. and Turner, R. (2001). High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol. England*, 85-89
- Powell, J. and Wojnarowska, F. (2002). Childhood vulvar lichen sclerosus. The course after puberty. *J Reprod Med* **47** (9), 706-709
- Powell, J. and Wojnarowska, F. (2001). Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol* **44** (5), 803-806
- Powell, J., Wojnarowska, F., Winsey, S., Marren, P. and Welsh, K. (2000). Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol. England*, 481-484
- Powell, J. J. and Wojnarowska, F. (1999). Lichen sclerosus. *Lancet* **353** (9166), 1777-1783
- Pugliese, J. M., Morey, A. F. and Peterson, A. C. (2007). Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* **178** (6), 2268-2276
- Purcell, K. G., Spencer, L. V., Simpson, P. M., Helman, S. W., Oldfather, J. W. and Fowler, J. F. (1990). HLA antigens in lichen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol* **126** (8), 1043-1045
- Ramrakha-Jones, V. S., Paul, M., McHenry, P. and Burden, A. D. (2001). Nail dystrophy due to lichen sclerosus? *Clin Exp Dermatol. England*, 507-509
- Regauer, S., Liegl, B. and Reich, O. (2005). Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathology* **47**(4), 340-7
- Regauer, S., Liegl, B., Reich, O., Pickel, H. and Beham-Schmid, C. (2004). Vulvar lichen sclerosus. The importance of early clinical and histological diagnosis. *Hautarzt* **55** (2), 158-164

- Renaud-Vilmer, C., Cavelier-Balloy, B., Porcher, R. and Dubertret, L. (2004). Vulvar lichen sclerosis: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol. United States*, 709-712
- Riddell, L., Edwards, A. and Sherrard, J. (2000). Clinical features of lichen sclerosis in men attending a department of genitourinary medicine. *Sex Transm Infect* **76 (4)**, 311-313
- Rouzier, R., Haddad, B., Deyrolle, C., Pelisse, M., Moyal-Barracco, M. and Paniel, B. J. (2002). Perineoplasty for the treatment of introital stenosis related to vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol. United States*, 49-52
- Ruzicka, T., Assmann, T. and Lebwohl, M. (2003). Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol* **13 (4)**, 331-342
- Scott, D. L., Wolfe, F. and Huizinga, T. W. (2010). Rheumatoid arthritis. *Lancet* **376 (9746)**, 1094-1108
- Sherman, V., McPherson, T., Baldo, M., Salim, A., Gao, X. H. and Wojnarowska, F. (2010). The high rate of familial lichen sclerosis suggests a genetic contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **24 (9)**, 1031-1034
- Smith, Y. R. and Haefner, H. K. (2004). Vulvar lichen sclerosis : pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol* **5 (2)**, 105-125
- Smith, Y. R. and Quint, E. H. (2001). Clobetasol propionate in the treatment of premenarchal vulvar lichen sclerosis. *Obstet Gynecol* **98 (4)**, 588-591
- Spritz, R. A. (2006). The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *J Dermatol Sci* **41 (1)**, 3-10
- Stucker, M., Grape, J., Bechara, F. G., Hoffmann, K. and Altmeyer, P. (2005). The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosis corresponds to preoperative histopathological findings. *Dermatology. Switzerland*, 218-222
- Tasker, G. L. and Wojnarowska, F. (2003). Lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* **28 (2)**, 128-133
- Tidy, J. A., Soutter, W. P., Luesley, D. M., MacLean, A. B., Buckley, C. H. and Ridley, C. M. (1996). Management of lichen sclerosis and intraepithelial neoplasia of the vulva. *J R Soc Med* **89 (12)**, 699-701
- Tupikowska, M., Zdrojowy-Welna, A. and Maj, J. (2014) Psoriasis as metabolic and cardiovascular risk factor. *Pol Merkur Lekarski* **37(218)**, 124-7
- Val, I. and Almeida, G. (2005). An overview of lichen sclerosis. *Clin Obstet Gynecol* **48 (4)**, 808-817
- van der Avoort, I. A., Tiemes, D. E., van Rossum, M. M., van der Vleuten, C. J., Massuger, L. F. and de Hullu, J. A. (2010). Lichen sclerosis: treatment and follow-up at the departments of gynaecology and dermatology. *J Low Genit Tract Dis. United States*, 118-123

- Vanderpump, M. P., Tunbridge, W. M., French, J. M., Appleton, D., Bates, D., Clark, F., Grimley Evans, J., Hasan, D. M., Rodgers, H., Tunbridge, F. and et al. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of. *Clin Endocrinol (Oxf)* **43** (1), 55-68
- Venn, S. N. and Mundy, A. R. (1998). Urethroplasty for balanitis xerotica obliterans. *Br J Urol* **81** (5), 735-737
- Virgili, A., Minghetti, S., Borghi, A. and Corazza. M. (2013). Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosis: preliminary results of a randomized study. *Br J Dermatol* **168**(6), 1316-24.
- Virgili, A., Borghi, A., Minghetti, S. and Corazza. M. (2014). Mometasone fuoroate 0.1% ointment in the treatment of vulvar lichen sclerosis: a study of efficacy and safety on a large cohort of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **28**(7), 943-8.
- Wallace, H. J. (1971). Lichen sclerosis et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* **57** (1), 9-30
- Warrington, S. A. and de San Lazaro, C. (1996). Lichen sclerosis et atrophicus and sexual abuse. *Arch Dis Child* **75** (6), 512-516
- Weide, B., Walz, T. and Garbe, C. (2000). Is morphea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review. *Br J Dermatol. England*, 636-644
- Whimster, I. W. (1973). The natural history of endogenous skin malignancy as a basis for experimental research. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* **59** (2), 195-224
- Yates, V. M., King, C. M. and Dave, V. K. (1985). Lichen sclerosis et atrophicus following radiation therapy. *Arch Dermatol* **121** (8), 1044-1047

## **Danksagungen**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Alexander Kreuter für das Überlassen des Dissertationsthemas und die stets engagierte und freundliche Betreuung bei der Realisierung der Arbeit.

Ich danke insbesondere Herr Priv.-Doz. Dr. med Thilo Gambichler für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ich danke meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Freund, die mich durch das Studium der Humanmedizin begleitet haben und mich immer liebevoll unterstützt und ermutigt haben und widme diese Arbeit meinen Eltern.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

---

Datum

Unterschrift

## Lebenslauf

### Persönliche Angaben:

Geburtsdatum: 20.01.1986  
Geburtsort: Tomsk (Russland)  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung:

Sommer 1992-1996 Kirow Grundschule in Tomsk (Russland)  
Sommer 1996-2005 Albert-Einstein-Gymnasium Bochum  
2005 Abitur am Albert-Einstein-Gymnasium

### Universitäre Ausbildung:

10/2005-06/2012 Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum  
Sommer 2007: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Sommer 2011: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Famulaturen:

Klinik für Innere Medizin, Josefs Hospital Bochum (Prof. Dr. med. Wolfgang E.Schmidt)

Klinik für Dermatologie und Allergologie , Josefs Hospital Bochum (Prof. Dr. med. Peter Altmeyer)

Klinik für Gynäkologie, Marienhospital Witten (Prof. Dr. med. Wolfgang Hatzmann)

Praxisfamulatur bei Dr. med. Stefan Linnenbecker, Facharzt für Orthopädie, Sportmediziner, Internationales Facharztzentrum Centro Medico Porto Pi, Palma de Mallorca, Spanien

### Praktisches Jahr:

*Innere Medizin:* Medizinische Klinik, BG Bergmannsheil, Bochum, Abteilung für Kardiologie (Prof. Dr. med. Andreas Mügge), Abteilung für Gastroenterologie (Prof. Dr. W. Schmiegel), Abteilung für Pneumologie (Prof. Dr. med. H. H. Klein)

*Chirurgie:* Chirurgische Klinik und Poliklinik, BG Klinik Bergmannsheil, Bochum (Prof. Dr. med. Thomas Schildhauer)

*Gynäkologie:* Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Prosper Hospital Recklinghausen, Lehrkrankenhaus der Ruhr-Universität Bochum (Dr. med. Maria Siegert-Terzaki)

**Beruflicher Werdegang:**

Seit 2013: Assistenzärztin in der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital

**Auslandsaufenthalte:**

- 2002 4-wöchiger Schüleraustausch an der Dennis-Yarmouth Regional High School, Yarmouth Port, Cape Cod, Massachusetts, USA
- Februar-Juli 2009 Austausch im Rahmen des ERASMUS-Programms an der Universität (8.Semester) Autonoma de Barcelona, Barcelona, Spanien

**Zusätzliche Aktivitäten:**

- 2000-2005 Nebentätigkeit als Bürokraft bei TopSportwetten Kalkmann in Bochum Wattenscheid
- 2005-2007 Nebentätigkeit als studentische Hilfskraft in der Pflege, Knappschaft Krankenhaus Bochum
- 2007-2010 Nebentätigkeit als Op-Assistenz in der Abteilung für ästhetisch-operative Medizin, Klinik für Dermatologie und Allergologie am St Josefs Hospital Bochum (Dr. med. Klaus Hoffmann)
- 2010-2012 Promotionsarbeit an der Kundenbinder Agentur