

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie

Geschäftsführende Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Ingrid Moll

Vitiligo und Schilddrüsenerkrankungen

Eine kritische Analyse von Schilddrüsenstörungen bei Patienten mit
Vitiligo unter besonderer Berücksichtigung von Autoantikörpern gegen
Schilddrüsenantigene

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Jürgen Diehle
aus Münster

Hamburg 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 30. Juni 2004

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende:
Prof. Dr. med. K. U. Schallreuter

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter:
Prof. Dr. med. H.-J. Seitz

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter:
Prof. Dr. med. R. Paus

Für Kathrin, Philipp und Anna

Auf der Familie ruht die Kunst, die Wissenschaft, der menschliche Fortschritt,
der Staat.

Adalbert Stifter (1805 - 1868),
österreichischer Erzähler, Romanschriftsteller, Novellist und Maler

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einführung	
1.1. Definition der Vitiligo.....	1
1.2. Klinik der Vitiligo.....	1
1.2.1. Klinisches Bild.....	2
1.2.2. Krankheitsverlauf.....	4
1.2.3. Epidemiologie.....	5
1.2.4. Ätiologie.....	6
1.2.5. Histopathologie.....	7
1.3. Pathogenese.....	8
1.3.1. Die Autoimmunhypothese.....	8
1.3.2. Die neurogene Hypothese.....	9
1.3.3. Die Autoaggressionshypothese.....	10
1.3.4. Die Kombination der drei klassischen Hypothesen.....	12
1.3.5. Oxidativer Stress durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS).....	15
1.4. Assoziierte Erkrankungen.....	16
1.4.1. Physiologische Grundlagen der Schilddrüsenerkrankungen.....	17
1.4.2. Mikrosomale / Thyreoperoxidase- und Thyreoglobulin-Serumantikörper.....	18
2. Ziel der Arbeit	19
3. Material und Methoden	
3.1. Patientengut.....	20
3.2. Methoden	
3.2.1. Untersuchungsvorgehen.....	21
3.2.2. Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter.....	21
3.2.3. Bestimmung der Autoantikörper MAK/TPO und TAK.....	23
3.2.4. Normalwerte.....	24
3.3. Statistische Analyse.....	25
3.4. Definitionen.....	26
4. Ergebnisse	28

5.	Diskussion	39
6.	Zusammenfassung	44
7.	Summary	45
8.	Danksagung	46
9.	Lebenslauf	47
10.	Erklärung	
	Eidesstattliche Versicherung	49
11.	Literaturverzeichnis	50

1. EINFÜHRUNG

1.1. DEFINITION DER VITILIGO

Die Vitiligo (Synonyma: Weißfleckenkrankheit, Leukoderm) ist eine idiopathische, erworbene, umschriebene Amelanose der Haut, charakterisiert durch kreideweiße Maculae, die aus einer allmählichen Zerstörung pigmentbildender Zellen, den Melanozyten, entstehen [1]. Die Flecken sind unterschiedlich in Anzahl, Größe und Form, die Hautfärbung bleibt erhalten. Selten imponieren die Begrenzungen mit hyperpigmentiertem Randsaum [2]. Etymologisch stammt der Begriff der Vitiligo höchstwahrscheinlich aus dem Lateinischen von vitium = Fehler oder vitula = Kalb [3].

Die Erkrankung wurde bereits im Jahr 1500 vor Christus beschrieben [4] und betrifft Männer wie Frauen in gleichem Maße [1]. Obwohl die dunkleren Hauttypen stärker betroffen zu sein scheinen, ist die Vitiligo auch in Westeuropa relativ häufig und stellt für die Betroffenen durch ihren entstellenden Aspekt nicht selten eine ernste psychische Belastung dar. Die Ätiologie und Pathogenese sind trotz verstärkter Forschung in den letzten Jahren auch heute noch nicht umfassend verstanden.

1.2. KLINIK DER VITILIGO

Die klinischen Ausprägungen der Vitiligo, ihre Lokalisation, der Zeitpunkt des Auftretens wie auch der Krankheitsverlauf sind sehr variabel. Dennoch sind

die Effloreszenzen in ihrem Erscheinungsbild typisch und die Vitiligo daher in der Regel eine Blickdiagnose.

Differentialdiagnostisch muss die Vitiligo von anderen Leukodermen unterschieden werden. Unter Verwendung des Wood-Lichtes (351 nm) kann Vitiligo aufgrund der charakteristischen blau-gelblichen Fluoreszenz eindeutig von postinflammatorischen Leukodermen sowie von Pityriasis versicolor unterschieden werden [5]. Diese Fluoreszenz entsteht durch die Ansammlung von oxidierten Pterinen in der Haut von Patienten mit Vitiligo [5].

Moderne diagnostische Verfahren der Histologie, Biochemie oder Elektronenmikroskopie bieten weiterhin Möglichkeiten zum Verständnis der Pathophysiologie der Vitiligo. Für die Vitiligo typisch ist der plötzliche Verlust der angeborenen Hautfarbe sowie das Fehlen der Melaninbildung in den häufig degenerierten Melanozyten und die zum Teil vollkommene Abwesenheit pigmentbildender Zellen [6].

1.2.1. Klinisches Bild

Vitiligo kann an allen Regionen der pigmentierten Hautoberfläche auftreten. Die typischen Effloreszenzen sind depigmentierte Areale unterschiedlicher Größe, Form und Anzahl auf der Haut, die milchig-weiß imponieren mit meist gut begrenztem Rand, der zudem hyperpigmentiert sein kann. Die Form der Flecken ist rund bis oval, die Verteilung ist häufig bilateral-symmetrisch [7]. Die Hautfärbung in den betroffenen Arealen bleibt erhalten [2, 8]. Selten kommen schnell fortschreitende Formen vor. Diese werden auch als Harlequin-Vitiligo bezeichnet.

Häufig geben die Patienten einschneidende psychische Erlebnisse, wie den Verlust eines Mitmenschen oder eine Schwangerschaft im Zusammenhang mit dem Auftreten der Vitiligo an [7, 9, 10]. Prädilektionsstellen sind in der überwiegenden Mehrzahl Areale mit erhöhter Beanspruchung durch Reibung und

Bewegung [7], sowie durch Sonnenexposition. Das sogenannte Köbner-Phänomen (isomorpher Reizeffekt) beschrieben HATCHOME ET AL. beispielsweise nach autologer Hauttransplantation bei Anwendung der Aspirationsblasen-Technik [11]. KOGA ET AL. beobachteten es bei 5% ihrer Patienten [12, 13]. Die Angaben in der Literatur gehen bis zu Häufigkeiten von 40%. In unserem Patientengut fanden wir in 122 von 263 Fällen (46,4%) ein positives Köbner-Phänomen.

Die Haare in den Bezirken von Vitiligo können sowohl normal pigmentiert sein, als auch pigmentfrei wachsen. Eine solche Achromotrichosis wird in 9-45% der Fälle beschrieben [14].

Anhand der klinisch unterschiedlichen Erscheinung der Vitiligo-Herde unterscheidet man fünf Formen [3]:

- *Trichrome Vitiligo*: Eine zentral depigmentierte Zone wird umgeben von einem mittelbraunen, noch nicht vollständig depigmentierten Rand und benachbarter, normal pigmentierter Haut
- *Quadrichrome Vitiligo*: In die trichrome Vitiligo mischen sich perifollikuläre oder randbetonte Herde mit einer Hyperpigmentierung, die häufig im Rahmen von Repigmentierungsprozessen gesehen wird
- *Konfetti-Flecken*: Sie haben die typische Farbe der Vitiligo, sind jedoch nur 1 bis 2 mm im Durchmesser groß und erscheinen an beliebiger Stelle oder perifollikulär
- *Inflammatorische Vitiligo*: Eine zentral depigmentierte Zone wird umgeben von einem erythematösen, erhobenen Randsaum

Aufgrund der charakteristischen Verteilungsmuster der depigmentierten Areale teilte FITZPATRICK die Vitiligo in vier Typen ein [3]. Durch ORTONNE ET AL. [2] wurde diese Differenzierung 1989 modifiziert:

- *Vitiligo focalis* : Ein isolierter oder einige wenige depigmentierte Macula(e) in einer Körperregion.
- *Vitiligo segmentalis* : Ein oder mehrere depigmentierte Macula(e), auf ein oder mehrere Dermatome beschränkt.
- *Vitiligo universalis* : Depigmentierung von mehr als 80% des Integumentes.
- *Vitiligo vulgaris* : Der häufigste Typ der Vitiligo, charakterisiert durch wenige bis über das gesamte Integument verteilte Maculae. Sie sind oft symmetrisch verteilt und haben typische Prädilektionsstellen in den stärker pigmentierten Hautregionen, besonders Interphalangealgelenke, Ellbogen, Knie, palmare Handgelenke, die Perioralregion sowie der Anogenitalbereich. Es werden unterschieden:
 - *Vitiligo acrofacialis* : Befall ausschließlich der distalen Phalangen und/oder des perioralen Gesichtsbereichs sowie der Genital- und Analregion.
 - *Vitiligo generalis* : disseminierter Befall über das gesamte Integument.

1.2.2. Krankheitsverlauf

Die erste Manifestation der Vitiligo besteht häufig in einer einzelnen, kleinfleckig depigmentierten Läsion, die mit weiterem Progreß meist eine bilaterale bis symmetrische Ausbreitung erreicht [7]. Seltener sind die, wie oben beschriebenen, fokalen oder segmentalen Ausbreitungen. Über den zeitlichen Verlauf des Progresses und die Prognose der Vitiligo kann wegen der großen Variationsbreite keine eindeutige Aussage gemacht werden. Die Geschwindigkeit der Entstehung reicht von einem blanden Verlauf über Jahre bis zur totalen Depigmentierung über Nacht (overnight bleaching) [9, 15].

Eine spontane Repigmentierung einzelner Maculae ist jederzeit möglich und geschieht teilweise simultan oder im Wechsel mit erneuten Depigmentierungen [9]. Dabei repigmentieren einige Hautareale, wie Gesicht oder Rumpf, sehr gut, während andere nur eine geringe Tendenz zur Veränderung haben (Hals, palmare Handgelenke). Die Repigmentierung beginnt meist perifollikulär, kann sich aber auch zentripetal von der benachbarten gesunden Haut ausbreiten [7].

1.2.3. Epidemiologie

Die Erkrankung betrifft 0,5–2% der Bevölkerung weltweit [7, 16]. Prävalenzen zwischen 0,14 und 8,8% werden von unterschiedlichen Rassen berichtet [1, 3]. Während die Vitiligo in Nordeuropa in 0,5% der Fälle vorkommt [16], wird sie in den USA in 1% beobachtet [17]. In Gebieten mit starker Sonneneinstrahlung und bei dunkleren Hauttypen, wie bei Patienten in Indien und den fernöstlichen Ländern, scheint die Vitiligo noch weitaus häufiger zu sein [1, 3].

Obwohl bei unseren Untersuchungen ein deutliches Übergewicht an weiblichen Patienten zu beobachten war, gehen die meisten Autoren heute davon aus, dass beide Geschlechter in etwa gleich häufig betroffen sind. MOSHER ET AL. versuchen diese Diskrepanz, die auch in anderen Studien auffiel, mit einer erhöhten Aufmerksamkeit und Sorge der Frauen bezüglich eines in erster Linie kosmetischen Defekts zu erklären [3].

Die Vitiligo ist eine erworbene, idiopathische Erkrankung [7]. Sie kann in jedem Alter auftreten. Es wird von einer Manifestation einige Tage bis Wochen nach der Geburt [8, 18] bis zu einer Erstentstehung im Alter von 81 Jahren berichtet [3]. In 50% der Fälle manifestiert sich die Krankheit vor dem 20. Lebensjahr [17] und in 70-80% in einem Alter zwischen 10 und 30 Jahren [8]. Unsere Patienten berichteten in 40,9% (109 von 264) von einem Auftreten der Vitiligo vor dem 20. Lebensjahr.

Nach dem Manifestationsalter wurde die Vitiligo von SCHALLREUTER in drei Klassen unterteilt [7]:

- *Kindervitiligo*: Manifestationsalter 1.–12. Lebensjahr
- *Adoleszentenvitiligo*: Manifestationsalter 13.–20. Lebensjahr
- *Erwachsenenvitiligo*: Manifestationsalter ≥ 21 Jahre

Diese Gruppen zeigen zum Teil deutliche Unterschiede in der Prognose sowie in Bezug auf familiäre Häufung der Erkrankung, Auftreten eines Köbner-Phänomens und Entstehung von Sonderformen, wie zum Beispiel vorzeitiges Ergrauen (Canities praecox) oder Halo-Naevi [7, 19].

1.2.4. Ätiologie

Die Ansichten über die Vererbung der Vitiligo werden bis heute kontrovers diskutiert. Eine familiäre Häufung der Vitiligo ist nicht regelmäßig zu finden. LERNER beschreibt sie in 38% der Fälle [15], SCHALLREUTER beobachtete sie in 33% [7], während unsere Untersuchungen in 83 von 262 Fällen (31,7%) eine positive Familienanamnese ergaben. Signifikant erhöht ist jedoch die familiäre Häufung mit 46% in der Untergruppe der Kindervitiligo (Manifestationsalter 1. bis 12. Lebensjahr) [7]. Diese Beobachtungen unterstützen die These einer Beteiligung von Erbfaktoren bei der Entstehung von Vitiligo.

Bei den Patienten wird eine gewisse genetische Prädisposition angenommen, die durch eine Reihe potentieller prädisponierender Faktoren zum Ausbruch der Erkrankung führt [3]. HAFEZ ET AL. gehen daher von einer multifaktoriellen Vererbung aus [20], während andere Autoren einen autosomal dominanten Erbgang mit variabler Penetranz [21] oder einen heterogenen Erbgang [22] vorschlagen.

Zahlreiche Studien haben versucht, die Frage der Erblichkeit der Vitiligo anhand von Untersuchungen der Histokompatibilitätsantigene genauer zu klären.

FOLEY ET AL. konnten bei 48 weißen amerikanischen Patienten mit Vitiligo eine Erhöhung von HLA-DR 4 beobachten [23], DUNSTON ET AL. fanden das gleiche Allel in Kombination mit HLA-DQW 3 und HLA-DRQ 6 bei schwarzen Patienten [24]. Eine erhöhte Frequenz von HLA-B 13 wird von verschiedenen Autoren [25, 26, 27] ebenso beschrieben, wie von HLA-A 2, HLA-B 5, HLA-DRW 6 und HLA-DRW 52 [7, 28].

Die veröffentlichten Arbeiten wurden jedoch mit geringen Fallzahlen und sehr unterschiedlichen Ergebnissen durchgeführt, so dass sich eindeutige Korrelationen zwischen HLA-Frequenzen und Vitiligo nicht herstellen lassen.

1.2.5. Histopathologie

Die typischen histopathologischen Veränderungen in der Haut von Vitiligo-Patienten finden sich nicht nur an den Melanozyten, sondern auch an den Keratinozyten. In der so genannten epidermalen Einheit versorgt ein Melanozyt über seine Dendriten etwa 36 Keratinozyten und transferiert seine ausgereiften Melanosomen mit dem Pigment über diese weiter [7]. Bei der Vitiligo ist das Fehlen von Melanin in den Keratinozyten charakteristisch, das Vorkommen von degenerierten Melanozyten ohne Melaninbildung sowie eine verringerte Anzahl der pigmentbildenden Zellen [6, 8, 9]. Die dendritischen Fortsätze der Melanozyten nehmen an Zahl ab und es entwickelt sich ein interzellulärer Spalt zwischen Melanozyten und Keratinozyten [29].

In der Peripherie der Vitiligoherde finden sich ebenfalls pathologische Melanozyten mit fettiger Degeneration und Pyknose, Vakuolen im Zytoplasma und aggregierten Melanosomen [30]. Das Vorhandensein der Vakuolen konnte kürzlich der durch Wasserstoffsuperoxid (H_2O_2) induzierten Lipidperoxidation zugerechnet werden [6, 31, 32]. Häufig bilden sich inflammatorische Infiltrate aus Lymphozyten und Histozyten im Bereich der epidermal-dermalen Junctionszone [8, 9,]. Selbst in klinisch normaler Haut von Vitiligo-Patienten wurden stark degenerierte Melanozyten und basale Keratinozyten mit intrazellulärem

Ödem und zytoplasmatischen Vakuolen neben extrazellulärem granuliertem Material gesehen [33, 34]. BHAWAN ET AL. konnten in normal pigmentierter Haut Kolloid- und Kolloid-Amyloid-Bodies in epidermalen Zellen als Zeichen von Degeneration nachweisen [34].

Die Rolle der Langerhans-Zellen in der Vitiligoepidermis ist noch nicht umfassend geklärt. In der Basalschicht scheinen sie vermehrt, suprabasal eher vermindert aufzutreten [6, 35, 36, 37].

1.3. PATHOGENESE

Trotz einiger Teilerfolge im biochemischen Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge, bleibt die Entstehung der Vitiligo unklar. Vier Hypothesen werden diskutiert:

- Autoimmune Genese
- Neurogene Genese
- Autoaggression
- Kombination der drei klassischen Hypothesen
- Oxidativer Stress durch die Überproduktion von sogenannten reaktiven Sauerstoffspezies (ROS, reactive oxygen species)

1.3.1. Die Autoimmunhypothese

Das häufige Auftreten der Vitiligo im Zusammenhang mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen, mit erhöhten Autoantikörpertitern und mit einem lymphozytären inflammatorischen Infiltrat in einigen Maculae läßt viele Autoren einen autoimmunen Prozess bei der Entstehung von Vitiligo vermuten [2, 18, 38]. Es wurden außerdem im Serum von Vitiligo-Patienten melanozytäre Anti-

körper und pathologische Veränderungen im T-Zell-Subpopulationsbereich nachgewiesen [39, 40].

NAUGHTON ET AL. gehen davon aus, dass eine primäre Störung des Immunsystems eine Autoimmunisierung gegen Produkte der Melanogenese induziert, oder dass einige abgestorbene Melanozyten antigene Substanzen freisetzen, die das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern gegen körpereigene Melanozyten veranlassen und damit einen Circulus vitiosus mit Depigmentierung der Areale in Gang setzen [41].

1.3.2. Die neurogene Hypothese

Die neurogene Hypothese basiert auf verschiedenen klinischen oder experimentellen Beobachtungen:

- Vorkommen der Vitiligo segmentalis, die überwiegend auf bestimmte Dermatome oder Segmente beschränkt ist [12, 13, 42]
- Berichte neurovegetativer Regulationsstörungen in den betroffenen depigmentierten Hautarealen [12]
- Manifestation der Erkrankung im Zusammenhang mit psychischen Traumata [8,9]
- Morphologische Veränderungen der peripheren Nerven in der Randzone von depigmentierter zu normaler Haut [43]
- Depigmentierung nach Applikation von Acetylcholin und Adrenalin [44]
- Mögliche Inhibierung der Melaninbiosynthese durch Feed-back-Mechanismus über L-Dopa als Substrat sowohl für die Katecholaminsynthese als auch für die Melaninbiosynthese [45]

Aufgrund dieser Beobachtungen wird postuliert, dass die Vitiligo durch eine gesteigerte Sekretion von Noradrenalin oder einer anderen neuralen Substanz aus peripheren Nervenendigungen entstehen könnte, welche den Melanozyten direkt benachbart liegen [8, 19, 46].

1.3.3. Die Autoaggressionshypothese

Die Hypothese der Selbstzerstörung der Melanozyten schlägt vor, dass bei der Vitiligo ein Ungleichgewicht bestimmter Enzyme der pigmentbildenden Zelle besteht und dadurch eine Überproduktion von toxischen Intermediärprodukten aus der Melaninbiosynthese resultiert [1]. LERNER folgerte, dass den Melanozyten des Vitiligo-Patienten ein ausreichender Schutzmechanismus gegen die Intermediärprodukte auf dem Weg vom Tyrosin zum Melanin, wie zum Beispiel Tyrosin selbst oder L-Dopa, die in hohen Konzentrationen für Melanozyten toxisch sind, fehlt [19]. Die Möglichkeit einer chemisch-toxischen Induzierung einer Depigmentation durch Phenolderivate stützt diese Hypothese [47].

SCHALLREUTER ET AL. fanden mit der membranassoziierten Thioredoxinreduktase ein Enzym, das zusammen mit Thioredoxin die Regulation der Tyrosinase, dem Schlüsselenzym der Melaninbiosynthese, übernehmen kann [48]. Thioredoxinreduktase reduziert Superoxidanionen ($O_2^{\cdot-}$) zu H_2O bevor sie in die Keratinozyten oder Melanozyten eindringen können und dort zu Zellschäden führen [51]. Das Enzym wird durch intrazelluläres Kalzium allosterisch reguliert [48]. Die zentrale Position von L-Tyrosin als Substrat für die Biosynthese sowohl von Melanin in den Melanozyten, als auch für die Katecholamine in den Keratinozyten, zeigt Abbildung 1.1. Außerdem ist Tyrosin Ausgangssubstanz der Biosynthese der Schilddrüsenhormone, was eine enge Beziehung der pathophysiologischen Vorgänge der Schilddrüse zu denen der Vitiligo vermuten lässt.

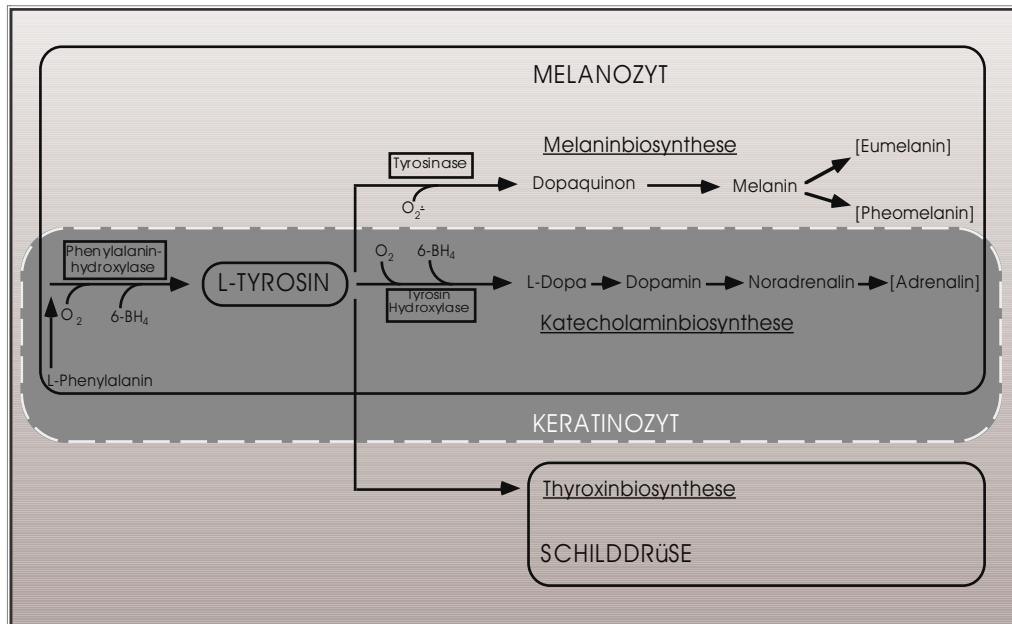


Abb. 1.1 Die zentrale Rolle des L-Tyrosins für die Biosynthese des Melanins, der Katecholamine sowie der Schilddrüsenhormone. Die Synthese des L-Tyrosins aus L-Phenylalanin sowie die Katecholaminbiosynthese finden sowohl in den Melanozyten wie auch in den Keratinozyten statt. Ausschließlich in den Melanozyten erfolgt die Melaninbiosynthese über das Schlüsselenzym Tyrosinase. Weiterhin benötigt die Schilddrüsenepithelzelle das L-Tyrosin in Kombination mit verschiedenen Aminosäuren zur Produktion von Thyreoglobulin, das durch Proteolyse in die Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T_3) und L-Thyroxin (T_4) gespalten wird.

Dieselbe Forschergruppe konnte einen etwa fünffach erniedrigten Kalzium-Uptake in der Haut von Vitiligo-Patienten nachweisen [49, 50], was den Schluß nahelegt, dass durch das dadurch inaktivierte Thioredoxinreduktase-Thioredoxin-System eine Ansammlung freier Sauerstoffradikale erfolgt [51, 52], welche Lipidperoxidation und Zelltod von Keratinozyten und Melanozyten hervorruft. Hierdurch läßt sich hinreichend die häufig beobachtete akute Bleichung über Nacht (overnight bleaching) von konstitutionellem, also bereits gebildetem, Melanin erklären [7].

1.3.4. Die Kombination der drei klassischen Hypothesen

Es scheint derzeit plausibel, dass die Vitiligo in erster Linie eine Erkrankung der Keratinozyten ist, die zu einer Instabilität der sensiblen symbiotischen Beziehung in der gesamten epidermalen Einheit zwischen den 36 Keratinozyten und dem einen Melanozyten führt.

Normale menschliche Keratinozyten haben die Fähigkeit zur Biosynthese und zum Abbau von Katecholaminen [53]. Die Enzyme dieses biosynthetischen Pfades, wie auch die aus dem Syntheseweg des wichtigsten Co-Faktors 6R-Tetrahydrobiopterin (6-BH_4) werden in Keratinozyten exprimiert und produzieren Noradrenalin und Adrenalin, die wiederum die hohe Dichte von β_2 -adrenergen Rezeptoren in undifferenzierten, proliferierenden Keratinozyten und die Induktion von α_1 - und β_2 -adrenergen Rezeptoren in Melanozyten kontrollieren [53]. Die Anzahl der Rezeptoren korreliert mit der Kalziumaufnahme oder -abgabe in das Zytosol, über die der Prozess der Zelldifferenzierung beeinflusst wird.

SCHALLREUTER ET AL. konnten zeigen, dass Vitiligo-Patienten eine drei- bis fünffach erhöhte Aktivität von GTP-Cyclohydrolase in der Epidermis besitzen. Dadurch kommt es zu einer Akkumulation von 6R-Tetrahydrobiopterin (6-BH_4) [5]. Es konnte gezeigt werden, dass 4a-Pterincarbinolamin-Dehydratase (PCD)-Aktivitäten bei Vitiligo-Patienten nahezu nicht vorhanden sind [5]. Dieses Enzym ist der limitierende Faktor für das Recycling von 6-BH_4 . Durch die geringe oder vollkommen abwesende PCD-Aktivität kommt es zur nicht-enzymatischen Bildung von 7R-Tetrahydrobiopterin (7-BH_4) [5]. Die 6-BH_4 -de novo Synthese / Recycling / Regulation wird in Abbildung 1.2 schematisch dargestellt.

Das 7-BH_4 ist in der Epidermis ein kompetitiver Inhibitor der Phenylalanin-Hydroxylase und verhindert somit die Synthese des entscheidenden Ausgangsproduktes der Melaninbiosynthese, des L-Tyrosins, aus L-Phenylalanin [54] (siehe auch Abb. 1.1). Mit Wood-Licht (352 nm) sind die Oxidationsprodukte von 6- und 7-Tetrahydrobiopterin als Fluoreszenz in der Vitiligo-Haut nach-

weisbar, die eindeutig mit einer Überproduktion des 6R-Tetrahydrobiopterins und des 7-Isomers korreliert [54].

Die oben genannten biochemischen Erkenntnisse, das Kalziumtransportproblem und die daraus resultierenden Veränderungen in der Biosynthese der Katecholamine wie auch bei der Expression von β_2 -adrenergen Rezeptoren aus den Keratinozyten [55] könnten einen Zusammenhang zwischen den diskutierten Hypothesen darstellen. Da Kalzium als second messenger sowohl in der Regulation der Neurotransmitter als auch in der Steuerung der Melaninbiosynthese eine wichtige Rolle spielt, könnte damit die neurogene Hypothese erklärt sein.

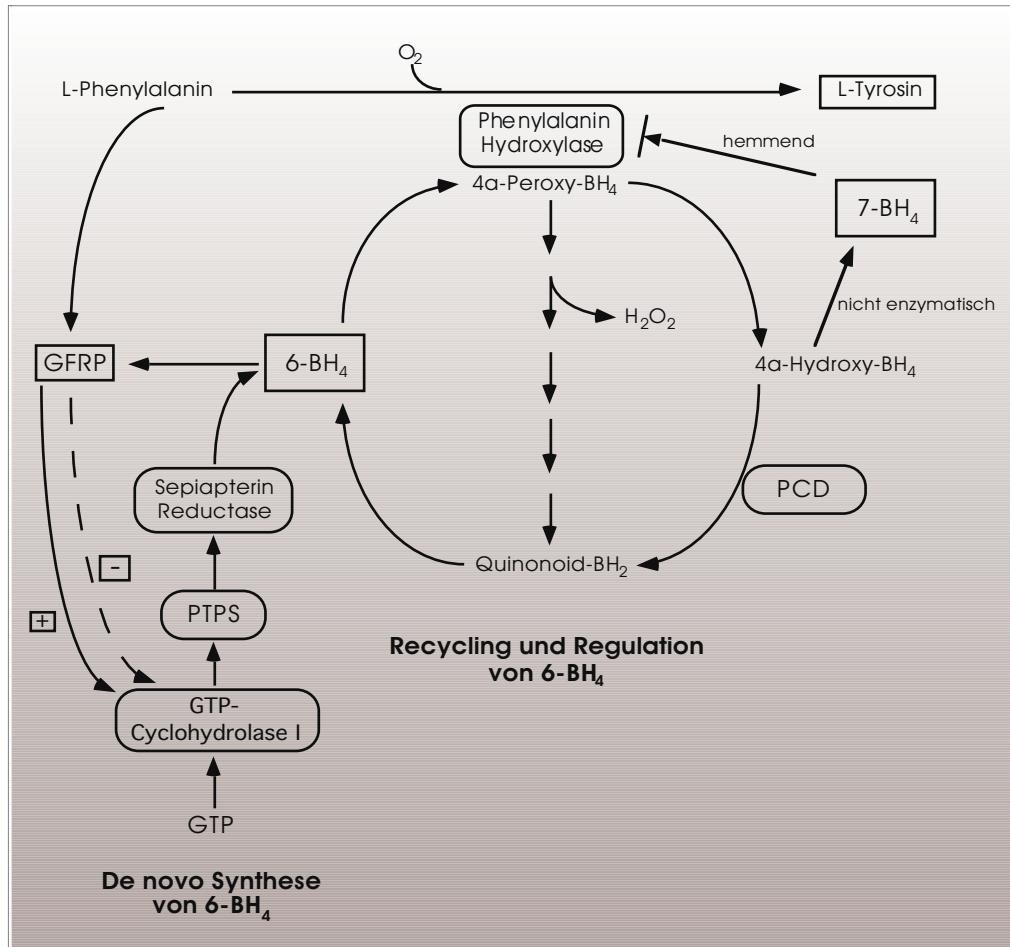


Abb. 1.2 **Synthese, Recycling und Regulation von 6R Tetrahydrobiopterin (6-BH₄) in Melanozyten und Keratinozyten.** Die Synthese von 6-BH₄ erfolgt aus GTP (Guanosin-Triphosphat) durch das umsatzlimitierende Enzym GTP-Cyclohydrolase I und zwei weitere enzymatische Schritte über 6-Pyruvoyl-Tetrahydrobiopterin-Synthase (PTPS) und Sepiapterin-Reductase. 6-BH₄ dient als essentieller Co-Faktor bei der Umwandlung von L-Phenylalanin zu L-Tyrosin durch die Phenylalanin-Hydroxylase. Dabei entsteht 4a-OH-Carbinolamin (4a-Hydroxy-BH₄) und es entwickelt sich die nicht-enzymatische Produktion von 7-BH₄. 4a-Hydroxy-BH₄ durchläuft das Recycling-Programm weiter zu Quinonoid-Dihydropterin über die 4a-Pterin-Carbinolamin-Dehydratase (PCD) und wird durch eine NADPH abhängige Reduktase vollständig zu 6-BH₄ reduziert. Die Neusynthese sowie das Recycling von 6-BH₄ wird durch das GTP-Cyclohydrolase I-Feedback-Regulations-Protein (GFRP) kontrolliert, wobei die Bindung von L-Phenylalanin an GFRP die GTP-Cyclohydrolase I hochreguliert und die Bindung von 6-BH₄ an das Protein die de-novo-Synthese von 6-BH₄ nach unten reguliert [5, 54, 56, 57]. Bei der Vitiligo erfolgt eine Überproduktion von 6-BH₄ in Abhängigkeit von erhöhten GTP-Cyclohydrolase I-Spiegeln und extrem niedriger PCD-Aktivität. Als eine Konsequenz aus der Hemmung durch 7-BH₄ ist auch die Aktivität der Phenylalanin-Hydroxylase erniedrigt, begleitet von verminderten epidermalen L-Phenylalanin-Spiegeln. Dieses Szenario unterstützt die Vermutung, dass der Feedback-Mechanismus über GFRP gestört sein muss, da die Regulation der GTP-Cyclohydrolase I nach unten über GFRP/6-BH₄ nicht funktioniert. Zur Zeit ist noch unklar, was der Auslöser für dieses 6-BH₄-Ungleichgewicht bei Vitiligo ist.

1.3.5. Oxidativer Stress durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS)

Die menschliche Haut mit einer Fläche von etwa 1,8 m² spielt eine entscheidende Rolle bei der Abwehr von reaktiven Sauerstoffspezies, die durch UV- oder Röntgenstrahlen, Hitze oder andere Quellen entstehen. Folglich existiert eine Fülle von Abwehrmechanismen, die den Redox-Status in diesem Kompartiment kontrollieren. Insbesondere das Thioredoxin/Thioredoxinreduktase-System (s. Abschnitt 1.3.3.) schützt die Haut vor UVB-induzierten Schäden wie auch vor Verletzungen durch Superoxidanionen.

In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Vitiligo ungewöhnlich hohe Mengen an H₂O₂ in der gesamten Epidermis anhäufen [31, 77]. Die Entdeckung von einem verminderten Gehalt an epidermaler Katalase sowohl in befallener als auch in nicht befallener Haut von Vitiligo-patienten führte erstmals zur der Vermutung, dass die gesamte Epidermis an dieser Krankheit beteiligt ist [58].

Es existieren bereits Ansätze, bei denen das epidermale H₂O₂ durch topische Applikation einer durch UVB aktivierten Pseudokatalase entfernt werden kann. Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* konnte gezeigt werden, dass sich dadurch der 6-BH₄-Recycling-Prozess regeneriert, gefolgt von einer erfolgreichen und dauerhaften Repigmentierung der Haut [59].

In diesem Zusammenhang konnte von SCHALLREUTER ET AL. die Aktivität von 4a-Pterin-Carbinolamin-Dehydratase und die Normalisierung der 7-BH₄-Spiegel in eine direkte Beziehung zur Entfernung von H₂O₂ aus der Epidermis gesetzt werden [59] (s. auch Abb. 1.2). Weiterhin wurde bereits früher beobachtet, dass die epidermale Katalase durch konstanten Stress von H₂O₂, seinem eigenen Substrat, strukturell verändert und damit deaktiviert wird [76].

Es besteht also kein Zweifel daran, dass H₂O₂ in der Epidermis der Vitiligo-patienten oxidativen Stress hervorruft, und ein gestörtes 6-BH₄-Gleichgewicht eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Vitiligo spielt. Zur Zeit bleibt

jedoch unklar, ob H_2O_2 die Ursache der Vitiligo oder eine Folge dieser Erkrankung ist.

1.4. ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN

Vitiligo, als eine weltweit relativ häufige Erkrankung, wurde in vielen Veröffentlichungen in Verbindung mit diversen kutanen und systemischen Krankheiten gebracht. Insbesondere Erkrankungen mit einer Autoimmunpathogenese, wie autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus, perniziöse Anämie, M. Addison oder Alopecia areata wurden immer wieder als mit Vitiligo assoziierte Erkrankungen diskutiert [7, 19, 37, 41, 60], nicht zuletzt um damit die Hypothese der autoimmunen Pathogenese der Vitiligo zu stützen. So fanden WOOD ET AL. ein Risiko von 40% für Vitiligopatienten, an einer zusätzlichen Schilddrüsenstörung zu erkranken [61]. Diabetes mellitus wurde bei 8% der Patienten beobachtet [15, 37].

Neuere Untersuchungen konnten jedoch den direkten Bezug zu Autoimmunprozessen nicht immer bestätigen und mußten teilweise die Ergebnisse aus Untersuchungen mit sehr kleinen Fallzahlen korrigieren. So konnte SCHALLREUTER bei 119 Patienten keine otische oder okuläre Beteiligung diagnostizieren [7], die COWAN ET AL. und TOSTI ET AL. in bis zu 40% ihrer Patienten beobachtet hatten [62, 63]. Ebenfalls fand sich in dieser Studie weder ein Patient mit einem Diabetes mellitus, noch eine signifikante Häufung von Alopecia areata oder perniziöser Anämie. In der groß angelegten „Hamburg-Studie“ [64] konnte SCHALLREUTER 1994 an 321 Vitiligopatienten allein eine erhöhte Prävalenz der Schilddrüsenerkrankungen zeigen, während alle anderen bisher beschriebenen assoziierten Erkrankungen nicht über der Zufallswahrscheinlichkeit lagen. Auch CUNLIFFE ET AL. und HEGEDÜS ET AL. fanden in ihren Untersuchungen alle Formen der Schilddrüsenstörungen ohne signifikante Häufung von Autoimmunthyreosen [37, 55].

Nach diesen Ergebnissen erscheinen nur Schilddrüsenerkrankungen, wie Hyper- und Hypothyreosen, M. Basedow und die Hashimoto-Thyreoiditis, die mit einer Veränderung der Stoffwechsellage einhergehen, tatsächlich signifikant mit Vitiligo assoziiert zu sein. Diesem Punkt gilt das Interesse dieser Arbeit.

Auch in unserem Patientengut fanden wir mit 13,2-15,1% ein gehäuftes Auftreten von Schilddrüsendysfunktionen im Gegensatz zur Normalbevölkerung (i.e. 5%) in der untersuchten Region [65]. Der Anteil der Autoimmunthyreopathien entsprach mit 8,8-12,5% in etwa dem, der in der Literatur für eine überwiegend weiße nordeuropäische Bevölkerung angegeben wird.

1.4.1. Physiologische Grundlagen der Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenhormone haben eine modulierende Funktion in der Regulation verschiedenster Stoffwechselfvorgänge des Organismus. Sie bewirken einen Anstieg des Sauerstoffverbrauchs, eine vermehrte Wärmeproduktion und damit eine Steigerung des Grundumsatzes.

Der wesentliche Bestandteil ist Jod, das als Jodid über die Basalmembran aus dem Blutkreislauf in die Thyreozyten aufgenommen wird und dabei zu elementarem Jod oxidiert (Jodination). In einem zweiten, Jodisation genannten Schritt, folgt der Einbau des elementaren Jods in die Aminosäure Tyrosin in Position 3 und 5 des Moleküls, zu einem geringen Teil auch nur in Position 3. Die so entstehenden Hormonvorstufen sind 3,5-Dijodtyrosin und 3-Monojodtyrosin [66].

Jeweils aus zwei Molekülen 3,5-Dijodtyrosin entsteht das Schilddrüsenhormon Thyroxin (T_4) aus dem in allen Körperorganen durch Abspaltung eines Jodmoleküls in der Position 5 Trijodthyronin (T_3) entstehen kann. Nur ein geringer Anteil T_3 entsteht intrathyreoidal durch Kopplung eines Moleküls 3-Monojodtyrosin mit einem Molekül 3,5-Dijodtyrosin [66].

Über 99% der Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 liegen im Blut in an Transportproteine gebundener Form vor. Nur die freien Hormone sind stoffwechselaktiv. Als Maß für die Transportproteine wird das Thyroxin-bindende-Globulin (TBG) im Serum bestimmt. Eine Verminderung der Proteine führt zur Abnahme des gebundenen Schilddrüsenhormonanteils und damit zur Abnahme des Gesamtschilddrüsenhormonanteils und umgekehrt. Der Anteil der freien, stoffwechselwirksamen Hormone ist dabei jedoch in der Regel unverändert im Normbereich [66], so dass die Bestimmung dieses Parameters nur zur Kontrolle von extensiven Normabweichungen dient.

1.4.2. Mikrosomale / Thyreoperoxidase- und Thyreoglobulin-Serumantikörper

Zur Klärung der Beteiligung von autoimmunen Prozessen an der Entwicklung von Vitiligo wurden bei einigen Studien organspezifische Serumantikörper bestimmt. Dabei fielen bei bis zu 50% der Patienten teilweise massiv erhöhte Werte für Autoantikörper gegen Schilddrüsengewebe, Parietal- und Nebennierenzellen [67] auf. CUNLIFFE ET AL. konnten thyreoidale Antikörper (TAK) bei 46% ihrer Patienten nachweisen, im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe mit 7,7% [38]. BOR ET AL. fanden in 35,5% der Fälle mikrosomale (MAK) oder Thyreoperoxidase (TPO)-Antikörper im Vergleich zu 12,1% in der Kontrolle [68]. Obwohl eine Analyse der Literatur innerhalb der Patientengruppen eine breite Streuung zeigt, wird deutlich, dass thyreoglobulinspezifische (TAK) und besonders mikrosomale/Thyreoperoxidase-Antikörper (MAK/TPO) in der Gruppe der Vitiligopatienten signifikant gehäuft vorhanden sind. Im Jahre 1986 konnte der Schweregrad der Depigmentierung mit dem Titer der melanozytären Antikörper korreliert werden [41]. Bei Patienten mit geringer Depigmentierung fanden sich in 50% der Fälle MAK, während bei den maximalen Varianten in 93% Antikörper vorhanden waren. Diese Tatsache und die teils sehr hohen Antikörpertiter in Verbindung mit den zu untersuchenden Schilddrüsenstörungen sollten in dieser Arbeit ebenfalls Beachtung finden.

2. ZIEL DER ARBEIT

Die erhöhte Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bei Vitiligo-Patienten wurde bereits in mehreren Veröffentlichungen beschrieben. Einige Autoren versuchten, die dabei gefundenen hohen Antikörpertiter für MAK/TPO und TAK direkt mit dem einen oder anderen Krankheitsbild zu korrelieren. NAUGHTON ET AL. konnten 1986 eine direkte Beziehung vom Ausmaß der Depigmentierung zum Titer der melanozytären Antikörper herstellen [41].

Um die zum Teil stark variierenden Ergebnisse früherer Untersuchungen statistisch eindeutiger beurteilen zu können, und Aussagen auch über den Verlauf der Erkrankungen machen zu können, untersuchten wir ein größeres Patientenkollektiv in einer Nachuntersuchungsreihe in einem Zeitintervall von ein bis fünf Jahren.

Ziel der Arbeit war es, Aussagen über die Häufigkeit, Art und Progredienz von Schilddrüsenerkrankungen bei Vitiligo-Patienten machen zu können und die Rolle der Autoantikörper in Beziehung zu möglichen funktionalen Schilddrüsenstörungen zu beurteilen.

Wir hofften dabei, ein quantitatives Maß für die Inzidenz von Schilddrüsenerkrankungen bei Vitiligo zu sehen und die Antikörper als mögliche Screeningparameter beurteilen zu können. Eine 1994 zu diesem Thema erschienene Studie von HEGEDÜS ET AL. [60] kommt zu dem Schluß, dass Vitiligo-Patienten ein erhöhtes Risiko besitzen, an einer autoimmunen Schilddrüsenstörung zu erkranken, und aus diesem Grund regelmäßige Screeninguntersuchungen durchgeführt werden müßten. Diese Hypothese sollte unsere weitaus größer angelegte Untersuchung überprüfen.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. PATIENTENGUT

Es wurden insgesamt 268 Patienten in Norddeutschland mit Vitiligo (Hauttypen II–VI, Fitzpatrick-Klassifikation [3]) in einer freiwilligen Staging-Untersuchung auf das Vorliegen von Schilddrüsenstörungen und Schilddrüsen-autoantikörpern (Mikrosomale / Thyreoperoxidase- und Thyreoglobulin-Serumantikörper) getestet. Die Patienten (190 w/78 m) waren in einem Zeitraum von 1 - 5 Jahren im Rahmen der Routinekontrollen in der Vitiligo-Sprechstunde voruntersucht worden. Die Auswahl der Patienten erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Das mittlere Alter der Patienten betrug 40,4 Jahre (range 7 - 85 Jahre). Das durchschnittliche Manifestationsalter für die Vitiligo lag bei 25,9 Jahren (range 0 - 80 Jahre). Zum Zeitpunkt unserer Untersuchung betrug die durchschnittliche Dauer der Erkrankung 14,6 Jahre (range 1 - 58 Jahre).

In einer ersten Untersuchungsreihe im Sommer 1994 wurden 160 Patienten (119 w / 41 m) im Einzugsgebiet von Hamburg kontrolliert. Eine weitere Untersuchung erfolgte 1997/98 an 108 Vitiligo-Patienten im Gebiet von Greifswald. Wenn im Folgenden Einzelergebnisse präsentiert werden sollen, werden wir daher vom Hamburg- beziehungsweise Greifswald-Kollektiv sprechen.

Alle Patienten waren vorher schriftlich und mündlich über die geplante Studie informiert worden und hatten ohne Einschränkung schriftlich in die Untersuchung eingewilligt. In jedem Fall wurden die Patienten bei pathologisch auffälligen Werten nach Abschluss der Untersuchungsreihe schriftlich mit einer Empfehlung für das weitere Procedere über ihre Ergebnisse informiert.

3.2. METHODEN

3.2.1. Untersuchungsvorgehen

Die Untersuchungen der Patienten erfolgten in der üblichen Form mit Kurzanamnese, einschließlich Medikamentenanamnese und Dokumentation der aktuellen Beschwerden, Statuserhebung der Pigmentveränderungen und anschließender venöser Blutentnahme von insgesamt 20 ml Serum.

Folgende Parameter wurden für die Auswertung erfaßt:

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter (Jahre)
- Hauttyp (I bis VI nach Fitzpatrick [3])
- Vitiligotyp (acrofacialis, focalis, segmentalis, universalis, vulgaris, mit Subklassifizierung nach den Vitiligo-Klassen nach SCHALLREUTER [7])
- Familienanamnese für Vitiligo (pos./neg.)
- Beginn der Erkrankung Vitiligo (Jahr)
- Dauer der Erkrankung Vitiligo (Jahre) und aktuelle Aktivität (ja/nein)
- Köbner-Phänomen (pos./neg.)
- Canities praecox (pos./neg.)
- Schilddrüsen-Medikamente, aktuell (welche?)
- Schilddrüsenanamnese (bekannte Erkrankung, Operationen etc.)
- Laboruntersuchungen (TSH, T₃, T₄, TBG, MAK/TPO, TAK)

3.2.2. Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter

Zur Kontrolle der Schilddrüsenfunktion wurden in venösem Blut die folgenden Parameter bestimmt:

- Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH)
- Gesamt-Trijodthyronin (T₃)
- Gesamt-Thyroxin (T₄)
- Thyroxin bindendes Globulin (TBG)

Diese Werte waren auch schon bei den Voruntersuchungen bestimmt worden und sollten eine möglichst genaue Differenzierung der Schilddrüsenerkrankungen ermöglichen. Es wurden enzymimmunologische *in vitro*-Tests (Enzymun-Test®) der Firma Boehringer Mannheim zur Bestimmung aller Werte verwendet. Diese arbeiten nach dem ELISA-Testprinzip (enzyme-linked immunosorbent assay), das im Folgenden am Beispiel der TBG-Bestimmung erläutert werden soll:

1. Schritt: Immunreaktion : Die Blutprobe wird zusammen mit einer Phosphat-Pufferlösung in einem mit homologen TBG-Antikörpern beschichteten Probengefäß inkubiert. Diese Pufferlösung enthält eine definierte Anzahl von TBG, das mit dem Enzym Peroxidase (POD) markiert ist. Es findet eine Immunreaktion statt, bei der das Proben-TBG und das TBG-POD-Konjugat miteinander konkurrieren (Kompetition).

2. Schritt: Trennschritt : Alle nicht gebundenen TBG und sämtliche übrigen Bestandteile werden mit einer Waschlösung entfernt.

3. Schritt: Indikatorreaktion : Es wird mit einer Substrat-Chromogen-Lösung inkubiert, die direkt konzentrationsabhängig und ausschließlich auf das TBG-POD-Konjugat mit einem Farbausschlag reagiert. Dadurch werden die Immunkomplex-gebundenen Enzym-Substrat-Komplexe sichtbar. Die Extinktion wird mit dem Photometer gemessen und kann über Standards mit der Konzentration von TBG im Patientenblut korreliert werden.

3.2.3. Bestimmung der Autoantikörper MAK/TPO und TAK

Der Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern ist neben Anamnese, Klinik und Funktionsdiagnostik ein weiterer Baustein zur Klärung der Ursache einer Schilddrüsenerkrankung und spricht für das Vorliegen einer Immunthyreopathie. Da in früheren Untersuchungen am vorliegenden Patientengut und in aktuellen Veröffentlichungen [7, 60] in erster Linie Autoantikörper gegen humanes Thyreoglobulin (TAK) und gegen das mikrosomale und Thyreoperoxidase-Antigen der Schilddrüse (MAK/TPO) gefunden wurden, konzentrierten wir uns in dieser Arbeit ebenfalls auf diese beiden Werte. Die nur beim Morbus Basedow in 90% anzutreffenden TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) scheinen in Verbindung mit der Vitiligo eine untergeordnete Rolle zu spielen und werden durch die MAK (70% Nachweisrate bei M. Basedow) kompensiert.

Auch die Bestimmung der Autoantikörper gegen humanes Thyreoglobulin (hTg, TAK) und das mikrosomale Antigen der Schilddrüse, die Schilddrüsen-Peroxidase (MAK/TPO), erfolgte mit Hilfe eines ELISA-Tests. Das verwendete Testbesteck der Firma ORGenTec[®] arbeitet jedoch auf der Basis beschichteter Mikropins als immunometrischer Festphasen-Enzym-Immunoassay (Pin Immuno Assay, PIA).

Bei diesem Verfahren findet die immunologische Reaktion an der Oberfläche von Mikropins statt. Die Pins sind mit hochgereinigtem Antigen beschichtet. Durch Eintauchen in die mit der verdünnten Patientenprobe vorbereitete Mikrotiterplatte wird die immunologische Reaktion gestartet. Die in der Blutprobe vorhandenen Schilddrüsen-Antikörper bilden mit dem an die Pin-Oberfläche gebundenen Antigen Immunkomplexe. Nach dem Waschen der Pins werden diese in eine zweite Mikrotiterplatte getaucht, die ein gegen die nachzuweisenden Autoantikörper gerichtetes anti-human-IgG-Meerrettichperoxidase-Konjugat enthält. Dieses erkennt spezifisch die gebundenen Autoantikörper und markiert sie mit seinem Enzym (Sandwich-Komplex).

In einem dritten Schritt wird mit einer farblosen Substratlösung von o-Phenylendiamin (OPD) inkubiert, das von dem gebundenen Enzym zu einem gelbgefärbten Endprodukt umgesetzt wird. Die bei einer Wellenlänge von 490 nm gemessene optische Dichte der Lösung ist der Konzentration der Autoantikörper in den Proben direkt proportional.

3.2.4. Normalwerte

Als Normalwerte wurden die von den Herstellern angegebenen und von unseren Labors spezifizierten Serumkonzentrationen zugrunde gelegt:

TSH	0,23 - 4 mU/l
T ₃	0,8 - 1,8 µg/l
T ₄	45 - 117 µg/l
TBG	9,6 - 18,5 mg/l
MAK/TPO	< 100 U/ml 100 - 250 U/ml grenzwertig
TAK	< 100 U/ml 100 - 250 U/ml grenzwertig

Tabelle 3.1
Normalwerte im Serum

Die Normalwerte wurden an gesunden Erwachsenen ermittelt. Da die Referenzwerte unserer Bestimmungen für Kinder von 7 bis 18 Jahren nur geringfügig von denen der Erwachsenen abweichen (z.B. TSH, 2 Monate bis 18 Jahre im Serum: 0,5–5 mU/l [69]) und das Untersuchungsgut nur 9 Patienten in diesem Alter aufwies (3,4%), werden wir zur besseren Übersichtlichkeit auch hier die Referenzwert-Tabellen für Erwachsene zugrunde legen.

3.3. STATISTISCHE ANALYSE

Die statistisch zu analysierenden Forschungsdaten repräsentierten in erster Linie nominale Klassenvariablen, wie z.B. Ausprägung und Typ der Vitiligo, Art der Schilddrüsenstörung oder die in Klassen gruppierte Antikörpermenge (normal vs. überhöht) und in zweiter Linie kontinuierliche medizinische Parameter, wie etwa die exakte Menge von Antikörpern.

Demgemäß orientierten sich die Auswertungsverfahren zum einen am Repertoire der nicht-parametrischen Statistik: Der Chi-Quadrat-Test wurde eingesetzt, um Zusammenhänge bei bivariaten Häufigkeitsverteilungen bzw. zweifaktoriellen Kontingenztafeln (Kreuztabellen) auf Signifikanz zu testen. Dies betraf beispielsweise Cross-Tables wie „Vitiligo (aktiv vs. passiv) * Antikörpermenge (gruppiert)“ oder „Typ Vitiligo * Schilddrüsenstörung (Unter- vs. Überfunktion)“. Um ergänzend signifikante Häufigkeitsunterschiede zwischen je zwei auftretenden Ereignissen – etwa „Vitiligo aktiv vs. Vitiligo passiv“ (z.B. bei überhöhten Antikörpern) zu ermitteln, wurde der Binominal-Test herangezogen. Differenzen zwischen Prozentsätzen wurden per Chi-Quadrat getestet.

Der T-Test kam zur Anwendung, wenn die Mittelwerte eines relevanten Parameters – z.B. der Antikörpermenge – zwischen zwei Klassen (s. Ausprägung Vitiligo) auf signifikante Differenz geprüft werden sollten.

Bei sämtlichen Signifikanz-Tests wurde ein Signifikanz-Niveau von $p \leq 0.05$ zugrunde gelegt. Zusätzlich wurden in wenigen Fällen Ergebnisse bis $p \leq 0.10$ als „tendenziell signifikant“ bezeichnet.

Alle statistischen Analysen wurden auf einem Server-gestützten Siemens Arbeitsplatz-PC der neuesten Generation mittels des Statistik-Programm-Systems SPSS („Superior Performance Software System“), Version 11.5, durchgeführt.

3.4. DEFINITIONEN

Zur Klassifizierung der Laborveränderungen bedienen wir uns der Einteilung nach TH. GAIN in CLASSEN/DIEHL/KOCHSIEK, Innere Medizin, 1991 [66].

Hiernach wird von einer manifesten, also klinisch relevanten Störung der Schilddrüse ausgegangen, wenn bei supprimierten oder erhöhten TSH-Werten zusätzlich erhöhte beziehungsweise erniedrigte periphere Werte der Schilddrüsenhormone Gesamt-T₃ und Gesamt-T₄ im Serum zu messen sind. Im Folgenden werden wir dann von einer **klinischen** oder **manifesten** Hyper- oder Hypothyreose sprechen.

Im Gegensatz dazu definieren wir die **präklinische** oder **latente** Schilddrüsenfehlfunktion bei pathologischen TSH-Werten ohne Veränderung der peripher gemessenen Schilddrüsenhormone. Diese kann Ausdruck einer beginnenden oder rückläufigen Funktionsstörung sein oder aber ein temporärer Stoffwechsellagezustand des Patienten oder laborchemischer Messfehler ohne jede therapeutische Konsequenz.

Da nur der Anteil an freiem, nicht proteingebundenem Hormon eine verlässliche Aussage über die Funktion der Schilddrüse gibt, wurde die Konzentration des wichtigsten Trägerproteins, des Thyroxin bindenden Globulins (TBG) zur näheren Differenzierung bei pathologischen TSH-Veränderungen herangezogen. Da dieses Hormon z.B. in der Schwangerschaft, bei Einnahme von Ovulationshemmern oder bei Lebererkrankungen erhöht ist, würde in diesen Fällen die Messung der Gesamthormonkonzentrationen falsch überhöhte Werte ergeben, trotz euthyreoter Stoffwechsellage.

Der Nachweis von Schilddrüsenautoantikörpern zur Differenzierung der Schilddrüsenerkrankungen war bei unseren Untersuchungen von besonderem Interesse. Um aussagekräftige Daten über den Anteil an Immunthyreopathien in unserem Patientengut zu erhalten, haben wir für die thyreoidalen (TAK) und die mikrosomalen/Thyreoperoxidase-Antikörper (MAK/TPO) wenn nicht an-

ders angegeben, nur die Werte, die über dem Graubereich von 100 - 250 U/ml lagen, als positiv für das Vorhandensein der Antikörper gewertet.

Als Schilddrüsenstörungen (aktuell oder anamnestisch) wurden medikamentöse oder operative Therapien der Schilddrüse sowie die Laborkonstellation einer manifesten Hyper- oder Hypothyreose eingestuft.

Eine positive Medikamentenanamnese konstatierten wir bei der regelmäßigen Einnahme aller die Schilddrüse beeinflussenden Medikamente wie Schilddrüsenhormone, Jod oder Thyreostatika.

4. ERGEBNISSE

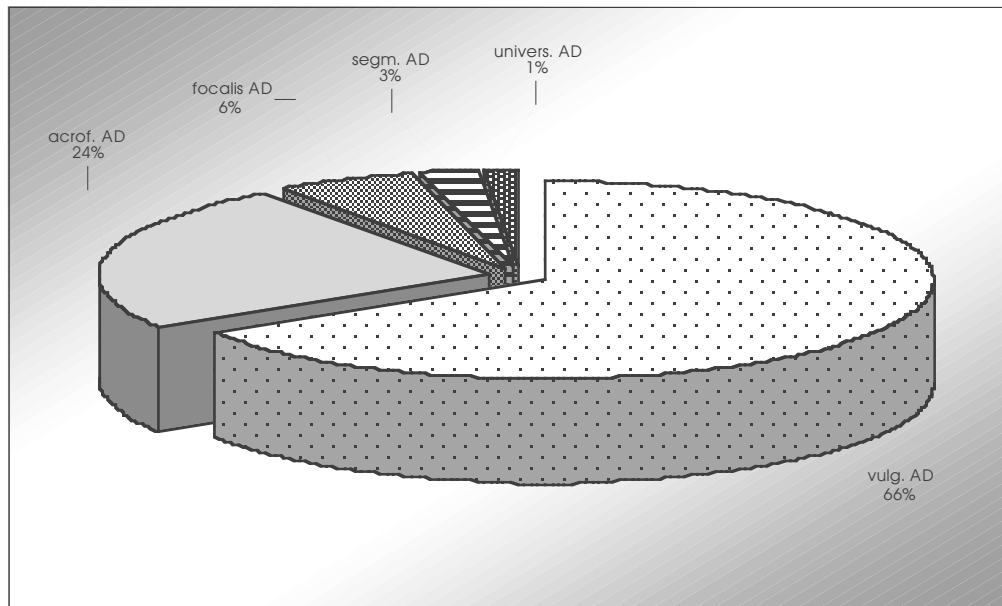
Bei den insgesamt 268 untersuchten Patienten (190 w/78 m) ergab sich die in Tabelle 4.1 dargestellte Verteilung der verschiedenen Vitiligotypen innerhalb der Altersgruppen.

Vitiligotyp	Patienten gesamt (n= 264)	Kinder- vitiligo (n= 68)	Adoleszenten- vitiligo (n= 40)	Erwachsenen- vitiligo (n= 156)
Vulgaris	176	45	28	103
Acrofacialis	55	10	7	38
Focalis	15	4	2	9
Segmentalis	11	5	2	4
Universalis	7	4	1	2

Tabelle 4.1
Verteilung der Vitiligotypen innerhalb der Altersgruppen

Die ermittelten Häufigkeiten entsprechen den Ergebnissen anderer Autoren und zeigen, dass der Vulgaris-Typ mit deutlich über 50% der häufigste aller Altersgruppen ist [2].

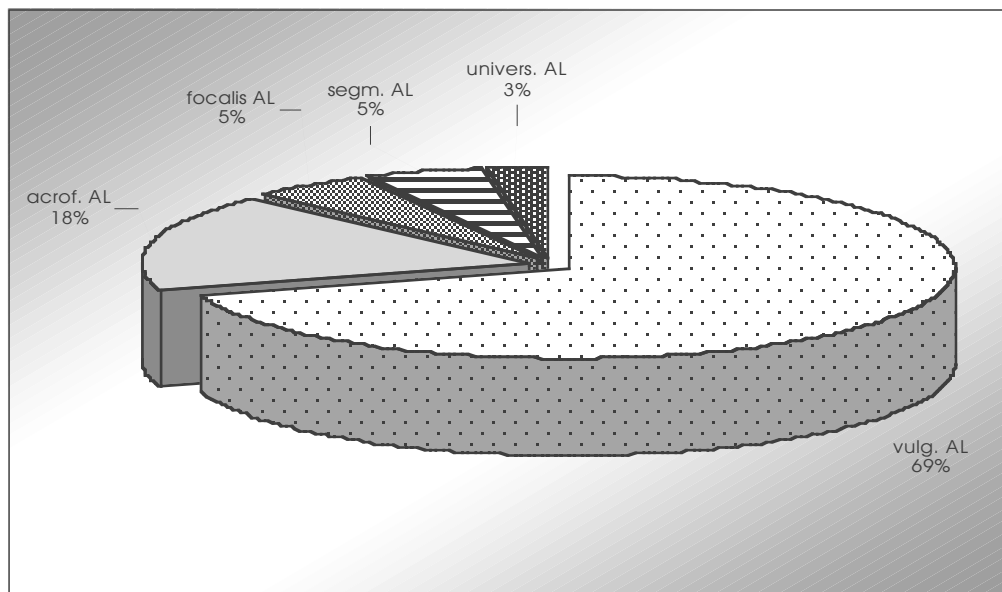
Die acrofacialen Veränderungen scheinen hauptsächlich in der Adoleszenten- und Erwachsenenengruppe aufzutreten, während der fokale Typ eher in der Erwachsenenengruppe anzutreffen ist [70].



Vitiligo vulgaris, Erwachsenengruppe (Adults)
 Vitiligo acrofacialis, Erwachsene
 Vitiligo focalis, Erwachsene
 Vitiligo segmentalis, Erwachsene
 Vitiligo universalis, Erwachsene

Abbildung 4.1

Klinische Subtypen in der Gruppe der Erwachsenenvitiligo (n=156)



Vitiligo vulgaris, Adoleszentengruppe (Adolescents)
 Vitiligo acrofacialis, Adoleszenten
 Vitiligo focalis, Adoleszenten
 Vitiligo segmentalis, Adoleszenten
 Vitiligo universalis, Adoleszenten

Abbildung 4.2

Klinische Subtypen in der Gruppe der Adolescentenvitiligo (n=40)

Die seltene generalisierte Form (Vitiligo universalis, >80% Depigmentierung) wurde nur bei 7 von 264 Patienten beobachtet (2,7%). Signifikant gehäuft war sie mit 6% in der Gruppe der Kindervitiligo (4/68).

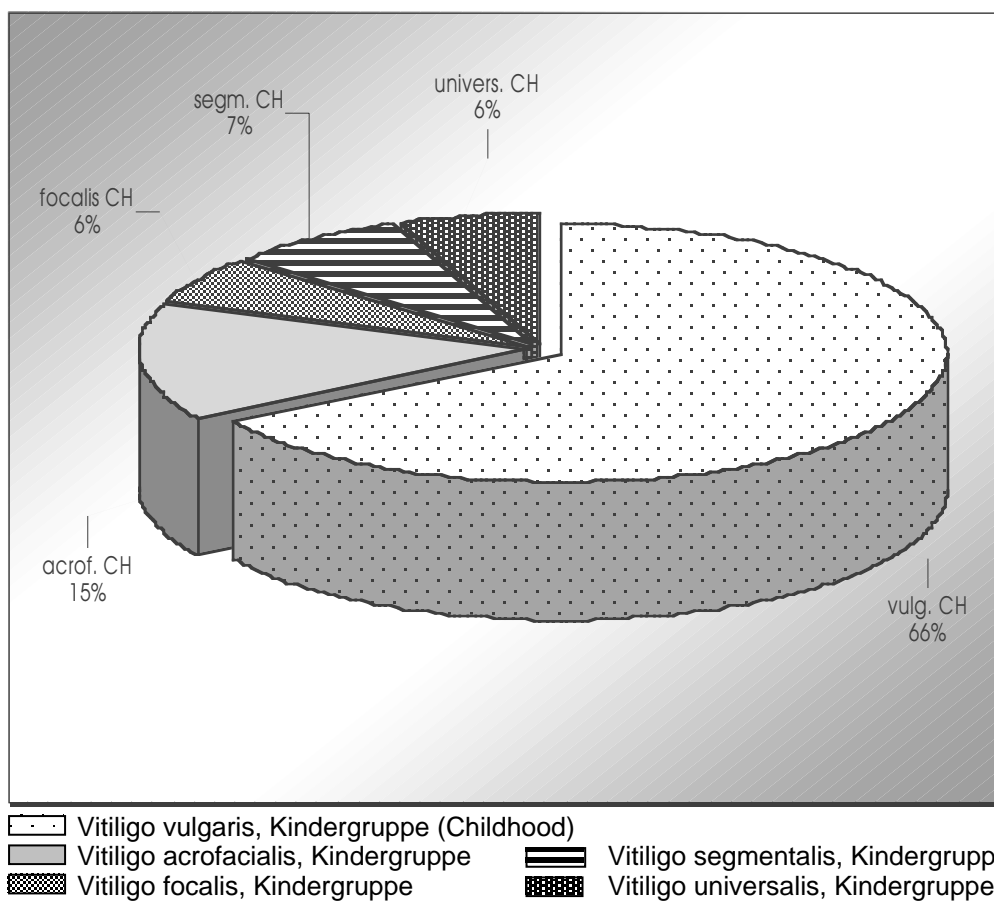


Abbildung 4.3
Klinische Subtypen in der Gruppe der Kindervitiligo (n=68)

Die Abbildung 4.4 zeigt die prozentuale Häufigkeitsverteilung der Schilddrüsendiffunktionen bezogen auf die Altersgruppen der Vitiligo. Dabei wird deutlich, dass die Gruppe der Erwachsenenvitiligo mit einem Gesamtanteil von 18,3 % (Hyper- und Hypothyreosen) am häufigsten betroffen ist.

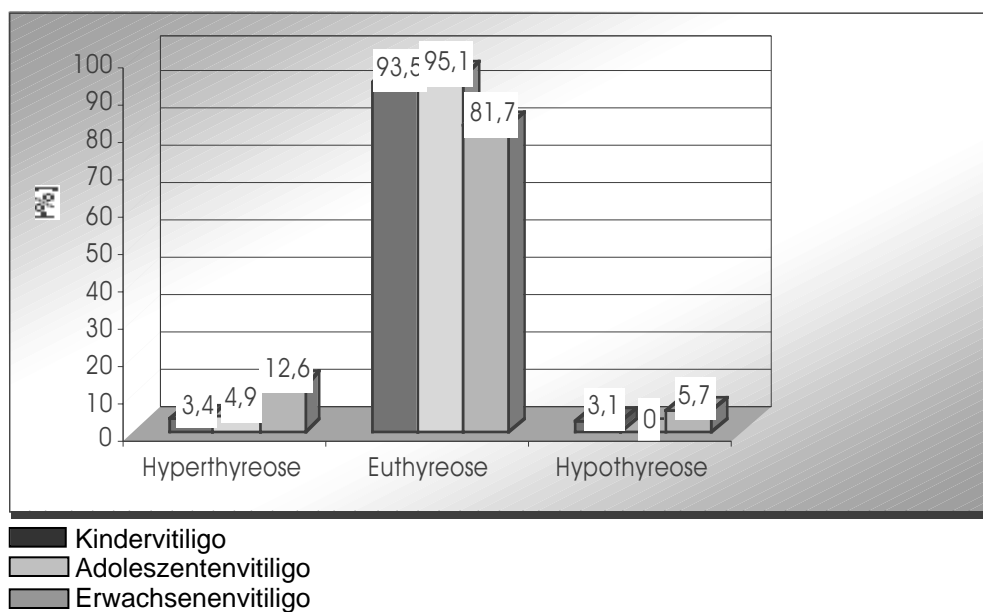


Abbildung 4.4
Prozentuale Verteilung der Schilddrüsendiffunktionen bezogen auf die Altersgruppen

Bezogen auf die klinischen Vitiligosubtypen ergibt sich bei der Verteilung der Schilddrüsenstörungen das Bild in Abbildung 4.5.

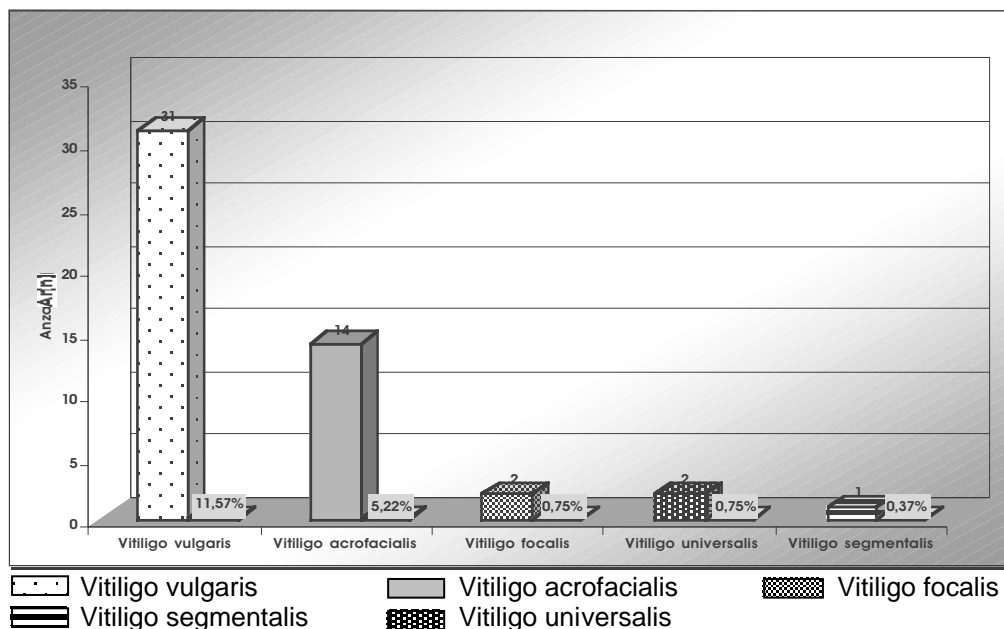


Abbildung 4.5
Absolute und prozentuale Verteilung der Schilddrüsenstörungen innerhalb der klinischen Subtypen

Schilddrüsenantikörper fanden sich in 19,2–35,1% der Patienten, im Vergleich zu einer Prävalenz von 1,4-7% bei Gesunden [68, 71, 72, 73]. Der Vergleich der Altersgruppen ergab, dass die Gruppe der Erwachsenenvitiligo mit 32% (MAK/TPO) und 31% (TAK) signifikant erhöhte Werte im Gegensatz zu 21-27% in den anderen Altersgruppen zeigte.

Die pathologischen Befundzahlen sind im Gesamtüberblick in Tabelle 4.2 dargestellt.

	Anzahl [n]	Geschlecht [m/w]	Durchschnittsalter [Jahre]	Hyperthyreose [TSH < 0,23 mU/l]	Hypothyreose [TSH > 4 mU/l]	MAK/TPO pos. [>250 U/ml]	TAK pos. [>250 U/ml]
Kindervitiligo (0-12 Jahre):							
Hamburg-Kollektiv	35	9/26	31,2	0% (n=0)	2,9% (n=1)	14,3% (n=5)	0% (n=0)
Greifswald-Kollektiv	32	12/20	27,2	6,7% (n=2)	3,3% (n=1)	20% (n=6)	20% (n=6)
gesamt	67	21/46	29,2	3,4%	3,1%	16,4%	9,0%
Adoleszenten-Vitiligo (13-20 Jahre):							
Hamburg-Kollektiv	26	8/18	39,3	3,8% (n=1)	0% (n=0)	15,3% (n=4)	7,7% (n=2)
Greifswald-Kollektiv	17	5/12	29,6	5,9% (n=1)	0% (n=0)	17,6% (n=3)	5,9% (n=1)
gesamt	43	13/30	34,5	4,9%	0%	21,4%	27,2%
Erwachsenen-Vitiligo (≥ 21 Jahre)							
Hamburg-Kollektiv	99	24/75	49,5	13,1% (n=13)	6,1% (n=6)	25,3% (n=25)	10,1% (n=10)
Greifswald-Kollektiv	59	20/39	41,2	12,1% (n=7)	5,2% (n=3)	20,3% (n=12)	15,3% (n=9)
gesamt	158	44/114	45,4	12,6%	5,7%	31,7%	31,3%
<u>Gesamt:</u>	268	78/190	40,4	9,1% (n=24)	4,2% (n=11)	20,9% (n=56)	10,4% (n=28)

Tabelle 4.2

Häufigkeit von Schilddrüsendysfunktionen in den Vitiligountersuchungsgruppen Hamburg 1994 und Greifswald 1997/98

Bei 35 Fällen mit Schilddrüsendysfunktion in unserer Nachuntersuchung sind 10 Fälle neu aufgetreten. Davon hatten 3 Patienten bei der Voruntersuchung sicher pathologisch erhöhte Werte für mikrosomale Antikörper (MAK/TPO >250 IU/ml), (range 385-1131 IU/ml). Nur ein Patient zeigte gleichzeitig auch deutlich erhöhte thyreoglobulinspezifische Antikörper (TAK 4370 IU/ml).

Die MAK/TPO-Werte von 32 Patienten mit Schilddrüsendysfunktion bei der Voruntersuchung waren bei 17 Patienten (53,1%) erhöht (range 291-5226 IU/ml). 9 Patienten (28,1%) zeigten erhöhte Werte für thyreoglobulinspezifische Antikörper (TAK >250 IU/ml, range 337-4700 IU/ml). Im Vergleich dazu hatten von 35 Fällen bei der Nachuntersuchung 9 Patienten (45%) erhöhte MAK/TPO-Werte (range 351 bis >3000) und 5 (25%) erhöhte TAK-Werte (range 272-1763). In 9 Fällen (5,6%) mußte von einer echten Immunthyreoiditis ausgegangen werden. Eine Korrelation zur Aktivität der Vitiligo oder zum Vorhandensein einer Schilddrüsenstörung ließ sich in keiner Gruppe herstellen.

Wenn man die Autoantikörper isoliert betrachtet, zeigten bei unserer Untersuchung 56 von 268 Patienten (21%) eine sichere Erhöhung für MAK/TPO (>250 IU/ml) sowie 28 (10%) eine Erhöhung für TAK, während bei der Voruntersuchung MAK/TPO in 48 von 192 Fällen (25%) erhöht war und TAK in 22 (11,5%). Im Vergleich zur Voruntersuchung waren die Autoantikörper im Beobachtungszeitraum in 18 von 56 Fällen (32%) gestiegen, in 10 Fällen (18%) neu aufgetreten. Bei 28 Patienten (50%) waren sie gesunken, davon in 9 Fällen (16%) unter den pathologischen Grenzwert.

Bei unseren Untersuchungen fanden wir bei 35 von 265 Patienten (13,2%) laborchemisch Zeichen einer Schilddrüsenfehlfunktion im Vergleich zu 32 von 192 (16,6%) bei den Voruntersuchungen. Bei 10 von 268 Patienten (3,7%) fanden wir eine manifeste Hyperthyreose, eine Hypothyreose konnte nicht ermittelt werden. Bei den Voruntersuchungen beobachteten wir bei 8 von 192 Patienten (4,2%) eine manifeste Dysfunktionen - 5 Patienten mit Hyperthyreose sowie 3 Patienten mit Hypothyreose. Von diesen zeigten 3 Patienten in der Nachuntersuchung keinerlei Veränderung der thyreoidalen Stoffwechsellage, während 2 Patienten unter medikamentöser Behandlung euthyreot waren.

Die Tabellen 4.3a-b zeigen die relevanten Laborwerte der Patienten mit Hyperbeziehungsweise Hypothyreose bei der Erstuntersuchung und die Ergebnisse der Nachuntersuchung

Erstuntersuchung	TSH [mIU/l]	T3 [µg/l]	T4 [µg/l]	MAK/TPO [U/l]	SD-Med.	SD-Fehlfunktion	Untersuchung #2	TSH #2 [mIU/l]	T3 #2 [µg/l]	T4 #2 [µg/l]	MAK/TPO #2 [U/l]	TAK #2 [U/l]	SD-Med. #2	SD-Fehlfunktion #2
Normalwerte	0,23-4	0,8-1,8	45-117	<100				0,23-4	0,8-1,8	45-117	<100	<100		
1992	0,03	4,4	19	291	-	MHyperAK	1994	3,2	1,55	44	444	26	Carbimazol	med. HyperMAK
1991	0,035	1,12	75	1534	L-Thyrox	PHyperMAK	1994	0,6	1,11	76	73	3	Jodid 200mg/d	med. Hyper
1992	0,035	2,16	76	45	L-Thyroxin	med. Hypo	1994	0,6	1,07	99	21	3	L-Thyroxin 125mg/d	med. Hyper Z.n. SD-Res. isoliert MAK
1992	0,035	1,64	113	203	-	PHyperAK Z.n. SD-Res/ Struma	1994	0,5	1,81	103	264	45	-	-
1993	0,035	2	127	45	L-Thyroxin	MHyper	1994	1,8	0,96	73	6	3	Jodid	-
1993	0,035	1,42	97	1353	-	M. Basedow MHyperAK	1994	0,035	2,29	120	1741	563	L-Thyroxin 50 mg/d	MHyperAK V.a. Basedow
1993	0,035	2,13	111	182	-	MHyperMAK	1994	0,035	2,18	113	938	169	-	MHyperAK
1990	0,06	2,07	106	242	-	MHyperMAK	1994	0,035	2,12	116	351	114	-	MHyperAK
1993	0,1	1,5	98	73	Euthyrox	med. Hypo	1994	0,1	1,59	109	218	46	Euthyrox 100 mg/d	med. HypoMAK
1993	0,1	1,78	96	3100	-	PHyperMAK Z.n. RJT	1994	0,035	1,86	98	3100	103	-	MHyperAK
1997	0,1*			62	-	PHyper	1998	0,4*	1,97*	123,6*	1	83	-	-
1990	0,2	0,85	84	27	-	PHyperTAK	1994	0,035	1,19	94	69	208	-	PHyperTAK
1992	0,2	0,78	86	1445	-	PHyperAK M. Basedow	1994	0,7	1,1	83	884	50	-	isoliert MAK v.a. ITP
1993	0,2	1,1	92	1	-	PHyper	1994	0,4	1,16	90	77	180	-	isoliert TAK
1995	0,28*	2,17*	119,1*	6	-	PHyperTAK	1997	0,06*	2,55*	111*	6	255	-	PHyperTAK
1996	0,28*	2,68*	106,7*	420	-	PHyperMAK M. Basedow	1997	0,17*	1,84*	97,7*	362	22	-	PHyperMAK M. Basedow

* Die Werte der Untersuchungen nach 1994 haben abweichende Normalwerte: TSH 0,3-3 mIU/l, T3 1,2-3,1 µg/l, T4 58-154 µg/l.

MHyper (AK): manifeste Hyperthyreose (mit erhöhtem Antikörperfiter)

PHyper (AK): präklinische Hyperthyreose (mit erhöhtem Antikörperfiter)

MHypo (AK): manifeste Hypothyreose (mit erhöhtem Antikörperfiter)

PHypo (AK): präklinische Hypothyreose (mit erhöhtem Antikörperfiter)

med. Hyper/Hypo: medikamentös eingestellte SD-Dysfunktion

ITP: Immuntyreopathie

RJT: Radiojodtherapie

Tabelle 4.3a

Patienten mit laborchemischen Zeichen einer Hyperthyreose bei der Erstuntersuchung und die Ergebnisse der Nachuntersuchung

Erstuntersuchung	TSH [mU/l]	T3 [µg/l]	T4 [µg/l]	MAK/TPO [U/l]	TAK [U/l]	SD-Med.	SD-Fehlfunktion	Untersuchung #2	TSH #2 [mU/l]	T3 #2 [µg/l]	T4 #2 [µg/l]	MAK/TPO #2 [U/l]	TAK #2 [U/l]	SD-Med. #2	SD-Fehlfunktion #2
Normalwerte	0,23-4	0,8-1,8	45-117	<100	<100				0,23-4	0,8-1,8	45-117	<100	<100		
1995	3,77*	2,04*	92,8*	5226	1033	L-Thyrox	PHypoAK	1997	4,88*	1,67*	91,2*	10085	246	L-Thyrox	PHypoAK
1992	4,1	1,15	60	1142	55	-	PHypoMAK	1994	3,9	1,12	70	596	31	-	isoliert MAK
1993	4,1	1,36	57	36	109	-	PHypoTAK	1994	2,8	1,22	51	342	46	-	isoliert MAK
1997	4,1*	3,41*	107,5*	6	3	-	PHypo	1998	1,38*	2,69*	155,9*	16	124	L-Thyrox 125, Jodid	Hashimoto-Thyreoiditis
1990	4,2	1,01	60	739	89	-	PHypoMAK	1994	2,1	1,36	70	21	3	L-Thyroxin	med. Hypo
1990	4,3	1,19	62	639	738	-	PHypoAK	1994	5	1,25	60	780	272	-	PHypoAK
1995	4,36*	1,47*	82,3*	551	42	L-Thyrox 125	PHypoMAK	1997	0,64*	1,85*	125,7*	530	54	L-Thyrox 125mg/d	med. HypoMAK
1993	5,3	1,79	92	1504	488	-	PHypoAK	1994	4,6	1,27	67	68	128	-	PHypoTAK
1995	5,47*	1,67*	80,3*	209	58	-	PHypoMAK	1997	5,56*	1,94*	76,1*	219	142	-	PHypoAK
1990	5,7	1,15	71	10	33	-	PHypo	1994	4,3	1,19	59	43	3	-	PHypo
1995	5,91*	1,84*	84,7*	864	352	-	PHypoAK	1997	2,4*	1,6*	87,5*	516	231	-	isoliert AK
1992	6	1,09	81	1057	15	-	PHypoMAK	1994	5,6	1,17	85	785	180	-	PHypoAK, ITP
1993	6,1	1,23	54	3000	4700	-	PHypoAK, ITP	1994	3,4	1,27	62	2916	5634	Euthyrox 125 mg/d	med. HypoAK
1992	7,7	1,14	61	1400	530	Thyroxin 50mg/d	med. HypoAK	1994	3	0,95	70	1246	457	Thyroxin 50 mg/d	med. HypoAK v. a. ITP
1990	8,1	1,02	69	89	112	-	PHypoTAK Zn, Radiatio	1994	5,7	1,18	53	1	3	-	PHypo
1990	10	1,16	82	560	1580	-	PHypoAK	1994	5,3	1,4	73	1123	1763	-	PHypoAK/ITP

* Die Werte der Untersuchungen nach 1994 haben abweichende Normalwerte: TSH 0,3-3 mU/l, T3 1,2-3,1 µg/l, T4 58-154 µg/l.
 MHyper (AK): manifeste Hyperthyreose (mit erhöhtem Antikörperfiter)
 PHyper (AK): präklinische Hyperthyreose (mit erhöhtem Antikörperfiter)
 MHypo (AK): manifeste Hypothyreose (mit erhöhtem Antikörperfiter)
 PHypo (AK): präklinische Hypothyreose (mit erhöhtem Antikörperfiter)
 med. Hyper/Hypo: medikamentös eingestellte SD-Dysfunktion
 ITP: Immuntyreopathie

Tabelle 4.3b
 Patienten mit laborchemischen Zeichen einer Hypothyreose bei der Erstuntersuchung und die Ergebnisse der Nachuntersuchung

In Tabelle 4.3c sind die Patienten aufgeführt, die bei der Erstuntersuchung normale Schilddrüsenparameter aufwiesen, in der Nachuntersuchung dann pathologische Werte präsentierten oder über inzwischen eingeleitete Schilddrüsentherapien berichteten.

Von insgesamt 32 von 192 Patienten (16,6%) mit Zeichen einer Schilddrüsen-dysfunktion in der Voruntersuchung waren 12 Patienten bei der Nachunter-suchung in medikamentöser Behandlung (8 Patienten wurden mit L-Thyroxin, 2 mit Jodid, einer mit Carbimazol sowie ein weiterer mit einer Kombination von L-Thyroxin/Jod therapiert). Von den 12 behandelten Patienten sind 7 (21,9%) bei der jetzigen Untersuchung ohne pathologische Befunde. 7 wei-tere Patienten sind ohne jede Therapie inzwischen klinisch und laborchemisch unauffällig (siehe auch Tabelle 4.3a-c).

Bei unseren Untersuchungen gaben 219 von 268 Patienten (82%) an, zur Zeit eine aktive Vitiligo zu haben. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug zu diesem Zeitpunkt 14,8 Jahre.

Erstuntersuchung	TSH [mIU/l]	T3 [µg/l]	T4 [µg/l]	MAK/TPO [U/l]	TAK [U/l]	SD-Med.	SD-Fehlfunktion	Untersuchung #2	TSH#2 [mIU/l]	T3 #2 [µg/l]	T4 #2 [µg/l]	MAK/TPO #2 [U/l]	TAK #2 [U/l]	SD-Med. #2	SD-Fehlfunktion #2
Normalwerte	0,23-4	0,8-1,8	45-117	<100	<100				0,23-4	0,8-1,8	45-117	<100	<100		
1993	0,4	1,67	104	30	6	-	-	1994	0,035	1,43	91	17	3	-	PHyper
1993	0,5	1,76	105	41	11	-	-	1994	0,2	1,59	103	54	29	-	PHyper
1993	0,6	1,39	82	1	3	-	-	1994	0,07	1,28	67	36	36	-	PHyper
1993	0,6	0,98	67	12	7	-	-	1994	0,2	0,93	57	30	43	-	PHyper
1990	0,7	0,8	66	33	178	-	isoliert TAK kalter Knoten	1994	0,2	1,24	57	14	100	-	PHyper/Z.n. Adenomekt. MHyper
1993	0,7	1,41	76	9	27	-	-	1994	0,2	2,11	86	47	44	-	PHyperAK/V.a. M. Basedow
1993	0,8	1,28	73	538	122	-	isoliert AK	1994	0,035	1,5	83	805	1559	-	PHyper
1995	0,84*	1,59*	86,4*	43	227	L-Thyrox 50 mg/d	med. HypoTAK	1997	0,04*	1,58*	78,4*	32	5	-	med. MHyperAK
1993	2,1	1,74	75	385	109	Novothyral 75 mg/d	med. HypoAK	1994	0,2	2,1	83	243	110	Novothyral 75 mg/d	med. MHyperAK
1995	2,57*	2,15*	87,7*	1131	4370	-	isoliert AK	1997	3,19*	2,02*	100,6*	1375	5131	-	PHypoAK

* Die Werte der Untersuchungen nach 1994 haben abweichende Normalwerte: TSH 0,3-3 mIU/l, T3 1,2-3,1 µg/l, T4 58-154 µg/l.

MHyper (AK): manifeste Hyperthyreose (mit erhöhtem Antikörpertiter)
 PHyper (AK): präklinische Hyperthyreose (mit erhöhtem Antikörpertiter)
 MHypo (AK): manifeste Hypothyreose (mit erhöhtem Antikörpertiter)
 PHypo (AK): präklinische Hypothyreose (mit erhöhtem Antikörpertiter)
 med. Hyper/Hypo: medikamentös eingestellte SD-Dysfunktion
 ITP: Immuntthyreopathie

Tabelle 4.3c

Patienten mit laborchemischer Euthyreose bei der Erstuntersuchung und pathologischem Ergebnis bei der Nachuntersuchung

5. DISKUSSION

Die Bestimmung der Schilddrüsenparameter und der schilddrüsenpezifischen Autoantikörper MAK/TPO und TAK im Serum konnte eine signifikant erhöhte Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bei den 268 untersuchten Patienten mit Vitiligo bestätigen. Die Häufigkeit von Schilddrüsendysfunktionen beträgt bei Erwachsenen in der westeuropäischen Normalbevölkerung mindestens 5% [65], in unserem Patientengut waren es bis zu 15%. Diese Zahlen korrelieren mit den Zahlen aus früheren Arbeiten von SCHALLREUTER ET AL. [7, 64].

Genaue Aussagen über Häufigkeiten von Schilddrüsenerkrankungen in der Normalbevölkerung in der Literatur zu finden ist schwierig. Probleme entstehen dabei vor allem durch unterschiedliche Auswahlkriterien und Definitionen von Schilddrüsenstörungen, durch den Einfluss von Alter, Geschlecht, Umgebungsfaktoren und durch verschiedene Messmethoden für die Schilddrüsenfunktion. Wir bedienen uns daher der Zahlen einer groß angelegten Querschnittsstudie von W. MICHAEL G. TUNBRIDGE ET AL. aus dem Jahr 1990 in der Gemeinde Whickham, einer gemischt städtischen wie ländlichen Gegend im Nordosten Englands. Diese Studie an 2779 Personen aus einer weißen Normalbevölkerung in einer Nicht-Jodmangelregion entspricht von ihrer Zusammensetzung in idealer Weise unserem Patientenkollektiv [74].

Die Basisanalyse unserer Daten im Vergleich zu den Ergebnissen von TUNBRIDGE ET AL. ergab dabei eine nahe Übereinstimmung. So war auch in unserem Patientenkollektiv die Prävalenz einer manifesten Hyperthyreose für Frauen zehnmal größer als für Männer und pathologische TSH-Werte waren signifikant höher sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit Antikörpern als bei Patienten ohne Antikörper.

Über den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren entwickelten 8 unserer 268 Vitiligo-Patienten aus völliger Gesundheit eine pathologische Schilddrüsenstoffwechsellaage. Darunter befand sich eine manifeste Ausprägung in Form einer Hyperthyreose bei einem männlichen Patienten. Die übrigen Neuerkrankungen waren latente Störungen (5 Hyperthyreosen / 2 Hypothyreosen), die ausschließlich bei weiblichen Patienten beobachtet wurden. Das entspricht einer Inzidenz von 5,9 Fällen pro 1000 Einwohner pro Jahr. Die Neuerkrankungsrate liegt damit leicht über der Vergleichsgröße ($p=0,53$) aus der "Whickham-Studie", die von über 3 Fällen pro 1000 Einwohner pro Jahr ausgeht [74]. Die Differenz der in der eigenen Studie gefundenen Inzidenz-Rate zur Whickham'schen Rate ist jedoch nicht signifikant, so dass diese als vergleichbar zu werten sind.

Die Ergebnisse zeigen weiter, dass sich bestehende Schilddrüsenstörungen bei Patienten mit Vitiligo bei einem vermehrten Auftreten von Hyperthyreosen äquivalent zur Verteilung in der Normalbevölkerung verhalten [74]. Einen vermehrten Anteil von Autoimmunthyreopathien konnten wir nicht beobachten. Unter den üblichen Schilddrüsen-therapien war in unserem Patientengut in einem Zeitraum von 5 Jahren keine Progredienz der bestehenden Dysfunktionen zu beobachten. In 21% der Fälle stellte sich sogar ohne jegliche Therapie eine komplette Remission ein. Einen sicheren Zusammenhang zwischen den klinischen Symptomen (Aktivität) oder dem Typ der Vitiligo in Abhängigkeit vom Typ der Schilddrüsenerkrankung konnten wir in keiner statistischen Fallkombination beweisen ($p > 0,05$).

Einen signifikant vermehrten Anteil von Immunthyreopathien (5,6%) konnten wir nicht beobachten. Zwar hatten unsere Vitiligo-Patienten mit Schilddrüsendysfunktion ein gehäuftes Auftreten von Autoantikörpern (MAK/TPO 50%, TAK 30%) im Gegensatz zur Normalbevölkerung (MAK/TPO 0-7%, TAK 4-16%) [38, 40, 68, 75], die Werte erwiesen sich jedoch in den meisten Fällen über den gesamten Untersuchungszeitraum als höchst inkonstant und ohne direkte Krankheitsbeziehung. Massiv erhöhte Antikörpertiter in der Voruntersuchung wurden bei gleichzeitiger Euthyreose und Beschwerdefreiheit

bezüglich der Vitiligo gefunden und waren teilweise bei der Nachuntersuchung nicht mehr nachweisbar (s. Tabelle 5.1).

Erstuntersuchung	TSH [mU/l]	MAK [U/ml]	TAK [U/ml]	Nachuntersuchung	TSH 94 [mU/l]	MAK 94 [U/ml]	TAK 94 [U/ml]	Aktivität 1994
Normalwerte	0,23-4	<100	<100		0,23-4	<100	<100	subjektiv
1990	1,4	875	175	1994	1,1	7	123	Ja
1990	4,2	739	89	1994	2,1	21	3	Ja
1991	0,035	1534	25,9	1994	0,6	73	3	Ja
1992	2	303	771	1994	1,3	45	47	Ja
1993	5,3	1504	488	1994	4,6	68	128	Ja
1989	1,9	167	701	1994	2,3	69	98	Nein

Tabelle 5.1

Patienten mit deutlich erhöhten Antikörpern in der Voruntersuchung und Ergebnisse der Nachuntersuchung

Andere Patienten zeigten trotz sinkender Antikörper zunehmende Veränderungen der Schilddrüsenparameter. Eine Korrelation der Antikörpertiter mit der Aktivität der Vitiligo ließ sich auch hier nicht eindeutig herstellen.

Eine direkte Beziehung zwischen der Vitiligo, dem Antikörpertiter von MAK/TPO und TAK sowie einer Fehlfunktion der Schilddrüse läßt sich aufgrund unserer Untersuchungen mit Sicherheit ausschließen. Da die Mehrzahl unserer Patienten wie auch die der Vergleichsgruppe eine Hyperthyreose aufwiesen, Antikörper aber in der Regel bei Hypothyreosen mit autoimmuner Genese vorkommen, wäre eine Korrelation auch höchst unwahrscheinlich.

Viele Menschen mit Antikörpern gegen Thyreoglobulin oder Mikrosomen erreichen ein fortgeschrittenes Alter, ohne jemals an einer klinisch auffälligen Schilddrüsenstörung zu leiden. Laut TUNBRIGDE kann jedoch gefolgert werden, dass ein großer Teil dieser Patienten im weiteren Verlauf eine gewisse thyreoidale Dysfunktion entwickeln wird [74]. Ob die Antikörperkonstellation auch Prognosen für die Vitiligo zulässt, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Über die Schilddrüsenparameter lässt sich eine Prognose für die Vitiligo anhand der vorliegenden Daten nicht sicher stellen. Dies könnte seine Ursache in den unterschiedlichen Altersgipfeln der Erkrankungen haben. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt für die Hyperthyreose bei etwa 48 Jahren, für die Hypothyreose bei 57 Jahren [74]. Unsere Patienten hatten ein mittleres Manifestationsalter von 26 Jahren. Schilddrüsenerkrankungen, und hier besonders die Hypothyreosen, sind also eher als Krankheiten der zweiten Lebenshälfte einzuordnen, während die Vitiligo in jeder Altersgruppe präsent ist [3, 8, 18].

Unsere Patienten gaben in 32% (range 31-35) eine positive Familienanamnese an. Dabei war die Gruppe der Adoleszenten-Vitiligo mit 35% am häufigsten betroffen. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu früheren Arbeiten von SCHALLREUTER ET AL., die signifikant höhere Korrelationen zur Familienanamnese in der Gruppe der Kindervitiligo fanden und - anhand weiterer Auffälligkeiten im Vergleich der Altersgruppen - in der Kindervitiligo eine Subentität vermuteten [7]. Dennoch kann die unspezifische familiäre Häufung der Vitiligo, die bereits in verschiedenen Arbeiten [7, 15] beschrieben wurde, durch unsere Untersuchungen bestätigt werden.

Zusammenfassend muß die Einordnung der Vitiligo in die Gruppe der Autoimmunerkrankungen nach unseren Beobachtungen zumindest stark in Frage gestellt werden. Die Antikörperverläufe folgten in unserer Untersuchung weder den Krankheitssymptomen der Vitiligo noch den Schilddrüsenlaborparametern. Wir schlussfolgern deshalb, dass zum Screening wie zum Staging einer Vitiligo die Autoantikörper aufgrund ihrer erheblichen Schwankungsbreite nicht geeignet sind. Eine direkte Beziehung zwischen der Vitiligo, den Antikörpertitern von MAK/TPO und TAK sowie einer Fehlfunktion der Schilddrüse läßt sich aufgrund unserer Untersuchung mit Sicherheit ausschließen.

Da die mikrosomalen Schilddrüsenantikörper in der überwiegenden Mehrheit gegen thyreoidale Peroxidase gerichtet sind und dieses Enzym H_2O_2 als Substrat benutzt, könnte man aufgrund unserer Ergebnisse die Beteiligung von dieser reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in der Schilddrüse postulieren. Dabei

muß berücksichtigt werden, dass hohe Konzentrationen von H_2O_2 die aktive Seite des Enzyms zerstören [76]. Dieser oxidative Stress, so könnte man weiter postulieren, bewirkt, dass das veränderte Pterin als Antigen erkannt wird und dann in der Folge Antikörper (TPO) gebildet werden.

Ob durch die Bestimmung der Antikörper eine mögliche Disposition für die Vitiligo nachgewiesen werden kann, sollte durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Von großen Interesse wäre außerdem, ob auch im Umkehrschluss in einer repräsentativen Gruppe von Schilddrüsenpatienten eine signifikante Häufung von Vitiligo zu verzeichnen ist.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Eine Analyse der Literatur sowie unsere eigenen Ergebnisse zeigen ein erhöhtes Risiko für Patienten mit Vitiligo, eine Schilddrüsenerkrankung zu entwickeln. Wir untersuchten 268 Patienten (190 w/78 m) in Norddeutschland mit Vitiligo (Hauttypen II-V nach Fitzpatrick) in einer Follow-Up-Studie auf das Vorliegen von Schilddrüsenstörungen und Schilddrüsenantikörpern. Das Ziel der Arbeit war, die Signifikanz der Schilddrüsenantikörper im Bezug zu den Krankheitssymptomen der Vitiligo über einen Zeitraum von 5 Jahren zu untersuchen. Grundlage dafür war die Bestimmung der Schilddrüsenlaborwerte sowie der mikrosomalen/Thyreoperoxidase- (MAK/TPO) und thyreoidalen (TAK) Antikörper.

Die Häufigkeit von Schilddrüsendysfunktionen lag in unserem Patientenkollektiv mit 15% entsprechend den Ergebnissen anderer Autoren signifikant höher als in der Normalbevölkerung (ca. 5%). Auch eine unspezifische familiäre Häufung konnten wir bestätigen. Eine relevante Erhöhung von symptomatischen Immunthyreopathien ließ sich nicht beobachten. Ein gering gehäuftes Auftreten von Autoantikörpern (MAK/TPO 21%, TAK 10,4%) korrelierte weder mit dem Ausmaß der laborchemischen Schilddrüsenstörung noch mit der Klinik der Vitiligo. Die Ergebnisse unterstützen die These einer multifaktoriellen Genese der Vitiligo, wie sie von SCHALLREUTER ET AL. [7] vorgeschlagen wird. Insbesondere scheint das Vorhandensein von oxidativem Stress durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) in der Pathogenese der Vitiligo eine entscheidende Rolle zu spielen [77]. Es gibt keinen signifikanten Beweis, dass das Vorhandensein von MAK/TPO oder TAK mit der aktiven Depigmentierung korreliert. Die Einordnung der Vitiligo in die Gruppe der Autoimmunkrankheiten können wir daher nach unseren Beobachtungen nicht unterstützen.

7. SUMMARY

An analysis of the literature as well as our own results showed an increased risk for patients with vitiligo to develop a thyroid dysfunction. In this study we examined 268 patients (190 female/78 male) from Northern Germany with vitiligo (skinphoto type II-V, Fitzpatrick classification) in a follow-up-study for the presence of thyroid disturbances as well as the presence of thyroid antibodies. The aim of the study was to examine the significance of the thyroid antibodies in relation to the disease symptoms of vitiligo over a period of 5 years. The basis for the study was the determination of the thyroid laboratory parameters (TSH, T_3 , T_4) as well as the microsomal/thyroperoxidase (MAK/TPO) and thyroid antibodies (TAK). The frequency of thyroid dysfunctions in our patient sample population was in agreement with other authors significantly higher (i.e. 15%) compared to the normal population (i.e. 5%). Moreover we could confirm a nonspecific family association with these dysfunctions. A relevant increase of symptomatic immuno-thyreopathie was not observed. A small number of positive autoantibodies (MAK/TPO 21%, TAK 10.4%) in our patients did not correlate with the results of the laboratory thyroid disturbances or with the clinical expression of vitiligo.

The data of this study support the hypothesis of a multifactorial genesis of vitiligo, as suggested by SCHALLREUTER et al. [7]. In particular the presence of oxidative stress from reactive oxygen species (ROS) seems to play a significant role in the pathogenesis of this disease [77]. This study does not yield any significant evidence that the presence of MAK/TPO or TAK correlates with active depigmentation in vitiligo. In summary our observations do not support the classification of vitiligo in the group of autoimmune diseases.

8. DANKSAGUNG

Zum Gelingen der vorliegenden Arbeit haben neben dem Autor einige Menschen beigetragen, die nicht unerwähnt bleiben sollen.

Ich danke zunächst Frau Professor Dr. med. Karin U. Schallreuter als meiner wissenschaftlichen Betreuerin und Doktormutter für die konstante Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie für fruchtbare Diskussionen und Denkanstöße. Sie hatte trotz der räumlichen Distanz immer ein offenes Ohr und hat durch ihre ansteckende Begeisterung für das Thema einen großen Anteil an der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Ehefrau Kathrin, meinem Sohn Philipp und meinen Eltern für unendlich viel Geduld und geopferte Zeit sowie für wohl dosierten Druck und Aufmunterung in den entscheidenden Phasen.

Stellvertretend für viele andere Freunde und Kommilitonen möchte ich Herrn Dr. med. Joachim Schulz danken. Die regelmäßigen Gespräche und Diskussionen über die Wissenschaft im Allgemeinen und die Doktorarbeit im Speziellen waren wichtig für die Motivation.

Nicht zuletzt danke ich Herrn Prof. Dr. med. Christoph Wagener, Institut für Klinische Chemie am Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg, für die freundliche Zusammenarbeit bei der Labordiagnostik, Herrn Dr. Karl W. Weich, Medizin- und Biostatistiker (Fa. MDC * medical data consult) für die statistische Auswertung und Erläuterung der Daten sowie Christiane und Michael Kenney für die Korrektur der englischen Zusammenfassung.

9. LEBENS LAUF

Name	Jürgen Diehle
Geburt	25. November 1965 in Münster/Westfalen als erstes Kind der Eltern Dr. jur. Heiner Diehle (Bankdirektor im Ruhestand) und Dr. med. Annegret Diehle (Ärztin im Ruhestand)
Familienstand	verheiratet mit Kathrin Hohmeister (Buchhändlerin), 2 Kinder: Philipp (1.1.1997), Anna (5.10.2003)
Nationalität	deutsch
Konfession	römisch-katholisch
1972 - 1976	Dreifaltigkeitsschule, katholische Grundschule
1976 - 1986	Schillergymnasium, humanistisches Gymnasium
21. Juni 1986	Abitur mit den Schwerpunkten Biologie, Deutsch, Philosophie und Sport, Großes Latinum
1986 - 1988	Zivildienst im St. Franziskus-Hospital, Münster (Krankenpflege, Abteilung Orthopädie)
1988 - 1991	Studium Humanmedizin, WWU, Münster.
15. März 1991	Ärztliche Vorprüfung in Münster
1991 - 1996	Studium Humanmedizin, Universität Hamburg
26. März 1992	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Hamburg
7/1992 - 8/1992	Auslandsfamulatur im Texas Heart Institute, Houston, Texas, USA, Herz- und Gefäßchirurgie, Chefarzt Mr. Denton A. Cooley, M.D.
22. März 1994	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Hamburg

Praktisches Jahr 1995/1996

- 4 - 7/1995 AK St. Georg, Hamburg, Innere Medizin
 8 - 11/1995 St. George's Hospital, London, Viszeralchirurgie
 12/1995 - 3/1996 UKE Hautklinik, Hamburg, Dermatologie

April/Mai 1996 Veröffentlichung erster Ergebnisse der Doktorarbeit im Rahmen eines Posters beim jährlichen Meeting der Society for Investigative Dermatology (SID) am 03.05.1996 im Sheraton Washington Hotel sowie als Meeting-Abstract im dazugehörigen Journal:

DIEHLE J, SCHALLREUTER KU: A critical analysis of thyroid abnormalities in patients with vitiligo. J Invest Dermatol, April 1996; 106 (4): 522

09. Mai 1996 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Hamburg

Ärztliche Laufbahn

- 1/1997 - 3/1997 Arzt im Praktikum, Kreiskrankenhaus Heide, Neurochirurgie, Chefarzt Dr. med. H. Wiegand
 4/1997 - 7/1998 Arzt im Praktikum, Kreiskrankenhaus Winsen, Innere Medizin, Chefarzt Dr. med. F. Niemeyer
 10. Aug. 1998 Approbation als Arzt
 10/1998 - 6/2001 Assistenzarzt, Evangelisches Krankenhaus Johannisstift Münster, Viszeral- und Unfallchirurgie, Chefarzt Priv.-Doz. Dr. med. G. Schmidbauer
 9/2001 - 8/2002 Assistenzarzt, Praxis Dr. med. Horst Fatum, Praxis für Allgemeinmedizin, Sportmedizin, Chirotherapie
 14. Sept. 2002 Prüfung zum Facharzt für Allgemeinmedizin, ÄK Westfalen-Lippe
 09. Nov. 2002 Erhalt der Zusatzbezeichnung Chirotherapie, ÄK Westfalen-Lippe
 seit 11/2002 Assistenzarzt, St. Franziskus-Hospital, Münster, Gefäßchirurgie (zur Erlangung der Zusatzbezeichnung Phlebologie), Chefarzt Prof. Dr. med. G. Torsello

10. ERKLÄRUNG

EIDESTÄTTLICHE VERSICHERUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig 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.

Jürgen Diehle

11. LITERATURVERZEICHNIS

1. MOSHER DB, PATHAK MA, FITZPATRICK TB: Vitiligo - Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. In: *Dermatology in General Medicine*, special edition :205-225
2. ORTONNE JP, MOSHER DB, FITZPATRICK TB: Vitiligo and other Hypomelanosis of Hair and Skin. Plenum Medical Book Company, New York 1989: 129-310
3. MOSHER DB, FITZPATRICK TB, YOSHIKI H, ORTONNE JP: Disorders of Pigmentation. In: FITZPATRICK TB, EISEN AZ, WOLFF K, FREEDBERG JM, AUSTEN KF (eds): *Dermatology in General Medicine*, 4th ed., McGraw-Hill, New York 1993: 901-995
4. SINGH G, ANSARI Z, DWIVEDI RN: Vitiligo in ancient Indian medicine. *Arch Dermatol* 1974; 109: 913
5. SCHALLREUTER KU, WOOD JM, PITTELKOW MR ET AL: Regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin. *Science* 1994; 263: 1444-46
6. TOBIN DJ, SWANSON NN, PITTELKOW MR, PETERS EM, SCHALLREUTER KU: Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo. *J Pathol* 2000 Aug; 191 (4): 407-416
7. SCHALLREUTER KU: Klinik und Pathogenese der Vitiligo. Autoimmunkrankheiten in der Dermatologie. In: Macher E, Bröcker EB, Kolde G (Hrsg.): *Jahrbuch der Dermatologie 1991/1992*, Biermann-Verlag, Zül-pich: 121-140
8. KORANNE RV, DERM D, SACHDEVA KG: Vitiligo. *Int J Dermatol* 1988; 27 (10): 676-680

-
9. MOSHER DB, FITZPATRICK TB, ORTONNE JP: Abnormalities of the melanin pigmentary system. In: FITZPATRICK TB, EISEN AZ, WOLFF K, FREEDBERG JM, AUSTEN KF (eds): *Dermatology in General Medicine*, McGraw-Hill, New York 1993: 1591-1673
 10. SWEET RD: Vitiligo as a Koebner phenomenon. *Br J Dermatol* 1977; 97: 225
 11. HATCHOME N, KATO K, TAGAMI H: Therapeutic success of epidermal grafting in generalized vitiligo is limited by the Koebner phenomenon. *J Am Acad Derm* 1990; 22: 87-91
 12. KOGA M: Vitiligo, A new Classification and Therapie. *Br J Dermatol* 1977; 97: 255
 13. KOGA M, TANGO T: Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol* 1988; 118: 223-228
 14. BRAUN-FALCO O, PLEWIG G, WOLFF HH (Hrsg.): *Dermatologie und Venerologie*. Kap. 26 Störungen der Melaninpigmentierung. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl., Springer, Berlin 1995: 931-936
 15. LERNER AB: Vitiligo. *J. Invest. Dermatol.* 1959; 32: 285
 16. HOWITZ J, BRODTHAGEN H, SCHWARTZ M, THOMSEN K: Prevalence of Vitiligo: Epidemiological survey on the isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol* 1977; 113: 47-52
 17. KLAUS S, LERNER AB: Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 997-1000
 18. LERNER AB, NORDLUND JJ: Vitiligo: what is it? Is it important? *J Am Acad Dermatol* 1978; 239: 1183
 19. LERNER AB: On the Etiology of Vitiligo and Grey Hair. *Am J Med* 1971; 51: 141-147
 20. HAFEZ M, SHARAF L, ABD EL-NABI SM: The Genetics of Vitiligo. *Act Derm Venerol (Stockh)* 1982; 63: 245-251
 21. MOSHER DB, FITZPATRICK TB, ORTONNE JP: Abnormalities of pigmentation. In: FITZPATRICK TB, EISEN AZ, WOLFF K, FREEDBERG JM, AUSTEN KF (eds): *Dermatology in General Medicine*, 4th ed., McGraw-Hill, New York 1993: 794-876

-
22. SALAMON T, HADZISELIMOVIC R, HALEPOVIC E: Zur Frage der Erbllichkeit der Vitiligo. *Hautarzt* 1989; 40: 141
 23. FOLEY LM, LOWE NJ, MISHELOFF E, TIWARI JL: Association of HLA-DR 4 with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 39
 24. DUNSTON GM, HALDER RM: Vitiligo is associated with HLA-DR 4 in Black Patients. *Arch Dermatol* 1990; 126: 56-60
 25. GUNTHER VW, RICHTER KV: Häufigkeitsverteilung von Histokompatibilitätsantigenen (HLA) bei dermatologischen Erkrankungen. *Dermatol Monatsschr* 1975; 161: 402
 26. RETORNAZ G, BETUEL H, ORTONNE JP, THIVOLET J: HLA antigens and vitiligo. *Br J Dermatol* 1976; 95; 173
 27. METZKER A, ZAMIR R, GAZIT E ET AL.: Vitiligo and the HLA system. *Dermatologica* 1980; 160: 100
 28. VENNEKER GT, ASHGAR S, MEEGEN MV, DE VRIES I, WESTERHOF W: A high incidence of genetic partial deficiencies of complement C4 and C2, and occurrence of certain HLA antigens in vitiligo patients and their families. *J Invest Dermatol* 1990; 95(4): 494
 29. PERROT H ET AL.: Étude ultrastructurale du vitiligo. *Lyon Med* 1974; 232: 439
 30. MOROHASHI M, HASHIMOTO K, GOODMAN TF ET AL.: Ultrastructural studies of vitiligo, Vogt-Koyanagi Syndrome and Incontinentia Pigmenti Achromians. *Arch Dermatol* 1977; 113: 755
 31. SCHALLREUTER KU, MOORE J, WOOD JM, BEAZLEY WD, GAZE DC, TOBIN DJ, MARSHALL HS, PANSKE A, PANZIG E, HIBBERTS NA: *In Vivo* and *In Vitro* Evidence for Hydrogen Peroxide (H₂O₂) Accumulation in the Epidermis of Patients with Vitiligo and its Successful Removal by a UVB-Activated Pseudocatalase. *J Invest Dermatol* 1999, Symposium Proceedings; 4:91-96
 32. SCHALLREUTER KU, WOOD JM: Thioredoxin reductase - ist role in epidermal redox status. *J Photochem Photobiol B* 2001 Nov. 15; 64(2-3): 179-184

-
33. MOELLMAN G, KLEIN-ANGERER S, SCOLLAY DA: Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 32
 34. BHAWAN J, BHUTANI LK: Keratinocyte damage in vitiligo. *J Cutan Pathol* 1983; 10: 20
 35. CLAUDY AL, ROUCHOUSE B: Langerhans cell in vitiligo. Quantitative study of T6 HLA-DR antigen-expressing cells. *Acta Derm Venereol* 1984; 65: 334
 36. MISHIMA Y ET AL.: Dendritic cell dynamics in progressive depigmentations. *Arch Dermatol* 1972; 243: 67
 37. HATCHOME N, AIBA S, KATO T, ET AL.: Possible functional impairment of Langerhans cells in vitiliginous skin. *Arch Derm* 1987; 123: 51
 38. CUNLIFFE WJ, HALL R, NEWELL DJ, STEVENSON CJ: Vitiligo, Thyroid Disease and Autoimmunity. *Br J Dermol* 1968; 80: 135
 39. HÖFS T, ZUGEHÖR M, MORENZ J: Melanotytenautoantikörper bei genuiner Vitiligo. *Dermatol. Monatsschr.* 1981; 167: 685-692
 40. GRIMES PE, GHONEUM M, STOCKTON T: T-Cell profile in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 196
 41. NAUGHTON GK, REGGIADO D, BYSTRYN JC: Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 978
 42. EL MOFTY AM, EL MOFTY M: Vitiligo: A Symptom complex. *Int J Dermatol* 1980; 19: 237-244
 43. BREATHNACH AS, BOR S, WYLLIE LMA: Electron microscopy of peripheral nerve terminals and marginal melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1977; 47: 125
 44. SHELLEY WB, OHMAN S: Epinephrine induction of white hair in AcI rats. *J Invest Dermatol* 1969; 53: 155
 45. ALENA F, JIMBOW K, ITO S: Acetylthiophenol derivates as potent depigmentation agents: Possible role in tumor chemotherapy. *Cancer Res* 1990; 50: 3743
 46. NORDLUND JJ, LERNER AB: Editorial: Vitiligo: It is important. *Arch Dermatol* 1982; 118: 5-7

-
47. BUDDÉ J, STARY A: Haut- und Systemerkrankung durch beruflichen Kontakt mit p-tert-Butylphenol. *Dermatosen* 1988; 36 (1): 17-19
 48. SCHALLREUTER KU, PITTELKOW MR, GLEASON FK, WOOD JM: The role of calcium in the regulation of free radical reduction by thioredoxin reductase at the surface of the skin. *Inorg Biochem* 1986; 28: 227
 49. SCHALLREUTER KU, PITTELKOW MR: Defective Calcium Uptake in Keratinocyte Cell Cultures from Vitiliginous Skin. *Arch Dermatol Res* 1988; 280: 137-139
 50. SCHALLREUTER-WOOD KU, PITTELKOW MR, SWANSON NN: Defective calcium transport in vitiliginous melanocytes. *Arch Dermatol Res* 1996; 288 (1): 11-3
 51. SCHALLREUTER KU, WOOD JM: Free radical reduction in the human epidermis. In: PRYOR WA, DAVIES KJA (eds): *Free radical biology and medicine*. 1989; 6: 519
 52. SCHALLREUTER KU, PITTELKOW MR, WOOD JM: EF-hands calcium binding site regulates electron transfer for thioredoxin reductase/thioredoxin in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989 (1311); 162: 3
 53. SCHALLREUTER KU: Epidermal adrenergic signal transduction as part of the neuronal network in the human epidermis. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1997 Aug; 2 (1): 37-40
 54. SCHALLREUTER KU, WOOD JM, ZIEGLER I, LEMKE KR, PITTELKOW MR, LINDSEY NJ, GÜTLICH M: Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1226: 181-192
 55. SCHALLREUTER KU: New aspects in the pathophysiology of vitiligo. *Current Opinion in Dermatology* 1993: 256-261
 56. HARADA T, KAGAMIYAMA H, HATAKEYAMA K: Feedback regulatory mechanisms for the control of GTP cyclohydrolase I activity. *Science* 1993; 260: 1507-1510
 57. MILSTIEN S, JAFFE H, KOWLESSUR D, BONNER TI: Purification and cloning of the GTP cyclohydrolase I feedback regulatory protein, GFRP. *J Biol Chem* 1996; 271: 19743-19751

-
58. SCHALLREUTER KU, WOOD JM, BERGER J: Low catalase levels in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Derm* 1991; 97: 1081-1085
 59. SCHALLREUTER KU, MOORE J, WOOD JM, BEAZLEY WD, PETERS EM, MARLES LK, BEHRENS-WILLIAMS SC, DUMMER R, BLAU N, THÖNY B: Epidermal H₂O₂ accumulation across tetrahydrobiopterin (6BH₄) recycling in vitiligo: Identification of a general mechanism in regulation of all 6BH₄ dependent processes. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 167-174
 60. HEGEDÜS L, HEIDENHEIM M, GERVIL M, HJALGRIM H, HØIER-MADSEN M: High Frequency of Thyroid Dysfunction in Patients with Vitiligo. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 74: 120-123
 61. WOOD LC: High frequency of subclinical thyroid disease in older patients with vitiligo. Proceedings of the VIIth International Thyroid Conference, Sydney, Australia, Feb. 1980
 62. COWAN CL, HALDER RM, GRIMES PE, CHAKRABARTI SG, KENNEY JA: Ocular disturbances in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 17-24
 63. TOSTI A, BARDAZZI F, TOSTI G, MONTIL: Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 230-233
 64. SCHALLREUTER KU, LEMKE R, BRANDT O, SCHWARTZ R, WESTHOFEN M, MONTZ R, BERGER J: Vitiligo and Other Diseases: Coexistence or True Association (Hamburg study on 321 Patients). *Dermatology* 1994; 188: 269-275
 65. MC DOUGALL JR: Tests of thyroid function. *Thyroid Disease in Clinical Practice*, chapter 3, 1992: 34-73
 66. GAIN TH: Schilddrüsenerkrankungen. In: CLASSEN M, DIEHL V, KOCHSIEK K (HRSG.): *Innere Medizin*, Verlag Urban & Schwarzenberg, 1991: 697-719
 67. PERROT H, POUSSET G, MONIER JC ET AL.: Vitiligo, thyreopathies et autoimmunisation. *Lyon Med* 1973; 230: 325
 68. BOR S, FEIWEL M, CHANARIN I: Vitiligo and its aetiological relationship to organ-specific autoimmune disease. *Br J Dermatol* 1969; 81: 83
 69. MEITES, S: *Pediatric clinical chemistry. Reference (normal) values.* 3rd edition. The American Association for Clinical Chemistry, Washington 1989

-
70. SCHALLREUTER KU, LEVENIG C, KÜHNL P, LÖLIGER C, HOHL-TEHARI M, BERGER J: Histocompatibility Antigens in Vitiligo: Hamburg Study on 102 Patients from Northern Germany. *Dermatology* 1993; 187: 186-192.
 71. BETTERLE C, CARETTO A, DE ZIO A, PEDINI B, VELLER-FORNASA C, CECCHETTO A, ACCORDI F, PESERICO A: Incidence and Significance of Organ-Specific Autoimmune Disorders (Clinical, Latent or only Autoantibodies) in Patients with Vitiligo. *Dermatologica* 1985; 171: 419-423
 72. GRIMES PE, HALDER R, JONES C: Autoantibodies and their clinical significance in a black vitiligo population. *Arch Dermatol* 1983; 119: 300
 73. KORKIJ W, SOLTANI K, SIMJEE S, MARCINCIN PG, CHUANG TY: Tissue-specific autoantibodies and autoimmune disorders in vitiligo and alopecia areata: a retrospective study. *J Cut Pathol* 1984; 11: 522-530
 74. TUNBRIDGE WMG, EVERED DC, HALL R, APPLETON D, BREWIS M, CLARK F, EVANS JG, YOUNG E, BIRD T, SMITH PA: The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7:481-493
 75. BROSTOFF J, BOR S, FEIWEL M: Autoantibodies in patients with vitiligo. *Lancet* 1969; 2: 177
 76. ARONOFF S: Catalase: Kinetics of photo-oxidation. *Science* 1965; 150: 72-73
 77. ROKOS H, BEAZLEY WD, SCHALLREUTER KU: Oxidative Stress in Vitiligo: Photo-oxidation of Pterins produces H₂O₂ and Pterin-6-carboxylic Acid. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292: 805-811