

Zum Zusammenhang von Lichen sclerosus  
und Atopischer Hautdiathese / Atopischer Dermatitis bei Jungen mit Phimose

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Verena Meißner  
aus Wetzlar

2012

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ralf Bauer
2. Gutachter: PD Dr. med. Joachim Wölfle

Tag der Mündlichen Prüfung: 18.09.2012

Aus Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
Prof. Dr. med. Dr. ès sci. Thomas Bieber

Meiner Familie gewidmet.



**Inhaltsverzeichnis:**

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>11</b>
1.1 Zum aktuellen Kenntnisstand von Lichen sclerosus .....	11
1.1.1 Historie und Begrifflichkeit.....	11
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese .....	12
1.1.2.1 Atopie und Lichen sclerosus .....	13
1.1.3 Morphologie und Histologie.....	14
1.1.4 Klinik des Lichen sclerosus .....	17
1.1.5 Zum Zusammenhang zwischen Lichen sclerosus und Phimose.....	17
1.1.6 Epidemiologie des Lichen sclerosus .....	19
1.1.6.1 Lichen sclerosus und Plattenepithel-Karzinom .....	20
1.1.7 Diagnostik des Lichen sclerosus.....	21
1.1.8 Therapie des Lichen sclerosus .....	21
1.2 Die Atopische Dermatitis.....	23
1.2.1 Namensgebung.....	23
1.2.2 Atopische Hautdiathese .....	23
1.2.3 Ätiologie .....	23
1.2.4 Klinik .....	24
1.2.4.1 Psychosoziale Bedeutung der Erkrankung .....	24
1.2.5 Prävalenz .....	25
1.2.6 Diagnostik .....	25
1.2.7 Therapie.....	25
1.3 Zielsetzung der Promotionsarbeit.....	26
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>29</b>
2.1 Ausgangssituation.....	29
2.2 Vorversuch: 3-Monats-Pilotstudie .....	29
2.3 Retrospektive Patientenbetrachtung .....	30
2.4 Fragebogenentstehung.....	31
2.5 Statistische Methode.....	32
2.6 Patientenherkunft.....	34
2.6.1 Ausschlusskriterien .....	35
2.6.2 Lichen sclerosus-Gruppe .....	35

2.6.3	Kontrollgruppe.....	36
2.7	Patientenrekrutierung.....	36
2.7.1	Patientenrekrutierung allgemein .....	36
2.7.2	Lichen sclerosus-Gruppe .....	36
2.7.3	Kontrollgruppe.....	36
2.8	Histologische Auswertung.....	37
2.9	Auswertung des Fragebogens .....	39
2.10	Einverständnis der Eltern und Patienten .....	40
2.11	Komplette Auswertungen .....	41
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>42</b>
3.1	Gesamtauswertung.....	42
3.1.1	Atopische Hautdiathese und Lichen sclerosus.....	42
3.1.2	Atopische Dermatitis und Atopische Hautdiathese.....	43
3.2	Vergleich der beiden Gruppen .....	46
3.2.1	Alter der Kinder .....	46
3.2.2	Haar und Augenfarbe der untersuchten Jungen .....	47
3.2.2.1	Haarfarbe .....	47
3.2.2.2	Augenfarbe .....	47
3.2.2.3	Verteilung der Haarfarbe innerhalb der Patienten mit einer Atopischen Hautdiathese .....	48
3.2.2.4	Verteilung der Augenfarbe innerhalb Patienten mit Atopischer Dermatitis.....	48
3.3	Primäre - Sekundäre Phimose .....	49
3.3.1	Art der Phimose .....	49
3.3.2	Alter der Kinder mit primärer oder sekundärer Phimose .....	50
3.4	Familienanamnese.....	51
3.4.1	Auftreten von Phimosen innerhalb der Familie .....	51
3.4.2	Atopische Familienanamnese .....	52
3.5	Kinderanamnese.....	52
3.5.1	Atopische Eigenanamnese der befragten Jungen .....	52
3.5.2	Hinweise auf eine Atopische Hautdiathese: Kinderanamnese .....	53
3.5.3	Hinweise auf eine Atopische Hautdiathese: Atopische Minimalformen .....	54
3.5.4	Anamnese einer schon bestehenden Atopischen Dermatitis .....	54
3.6	Klinische Beobachtungen am Patienten.....	56
3.6.1	Atopische Stigmata .....	56

3.6.2	Dermales Neurovegetativum.....	57
3.6.3	Differenzierte Auswertungen zur Klinik des Lichen sclerosus .....	57
3.6.3.1	Ausbreitung und Ausprägung des Lichen sclerosus .....	57
3.6.3.2	Zum Zusammenhang zwischen klinischer Ausbreitung des Lichen sclerosus und Atopischer Hautdiathese .....	60
3.6.3.3	Zum Zusammenhang zwischen histologischer Ausprägung des Lichen sclerosus und Atopischer Hautdiathese .....	61
3.6.3.4	Auftreten von Lichen sclerosus auch ohne Phimose.....	62
3.6.4	Zusätzliche Informationen .....	62
3.6.4.1	Zur Ursache der sekundären Phimose.....	62
3.6.4.2	Weitere Autoimmunerkrankungen innerhalb der Familie .....	63
3.7	Zusatzergebnisse der Datenerhebung.....	64
3.7.1	Geschwister .....	65
3.7.2	Zwillingspaare .....	65
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>67</b>
4.1	Zur Auswahl einer geeigneten Untersuchungsmethode.....	67
4.2	Zusammenhang zwischen Lichen sclerosus und Atopischer Hautdiathese bei Jungen mit Phimose.....	69
4.3	Überprüfung der vorliegenden epidemiologischen Daten .....	70
4.3.1	Zur Prävalenz und Inzidenz .....	70
4.3.2	Zum Alter der Patienten .....	73
4.3.3	Zum Zusammenhang Phimose und LS.....	74
4.4	Zu den Einflüssen auf das klinische Bild des Lichen sclerosus und deren Konsequenzen .....	74
4.5	Lassen sich prognostische Kriterien aus einer Atopischen Hautdiathese hinsichtlich eines Lichen sclerosus und umgekehrt ableiten? .....	77
4.6	Zur Pathogenese des Lichen sclerosus und einer möglichen Kausalbeziehung zu Atopischer Hautdiathese .....	78
4.6.1	Hypothesen bezüglich Kausalbeziehung und Pathogenese .....	78
4.6.2	Gestörte Hautbarriere .....	79
4.6.2.1	Antimikrobielle Peptide.....	79
4.6.2.2	Filaggrin .....	80
4.6.2.3	Androgenrezeptoren .....	81
4.6.3	Gesteigerte Entzündungsreaktion.....	81
4.6.3.1	Autoantikörper.....	81

4.6.3.2	Beteiligung des zellulären Immunsystems .....	82
4.6.3.3	Langerhanszellen.....	84
4.6.3.4	Plasmazellen.....	85
4.6.3.5	Human Leukozytenantigen-System .....	85
4.6.4	Köbner-Phänomen .....	87
4.6.5	Genetische Hypothese.....	88
4.6.6	Blaschko Linien .....	90
4.6.7	Andere Autoimmunerkrankungen .....	91
4.6.8	Infektions-Hypothese .....	92
4.6.9	Ausblick.....	94
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>96</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>98</b>
6.1	Fragebogen 3-Monats-Pilotstudie .....	98
6.2	Erlanger Atopiekriterien.....	99
6.3	Modifizierter Fragebogen .....	100
6.4	Farbpalette Haartöne .....	116
6.5	Ausführliche Ergebnistabellen.....	117
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>119</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>120</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>122</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>131</b>

**Abkürzungsverzeichnis:**

AD	Atopische Dermatitis
AHD	Atopische Hautdiathese
AHD unw.	AHD unwahrscheinlich
AI	Autoimmunerkrankung/en
BL	Blaschko-Linien
BXO	Balanitis xerotica obliterans
CD	Cluster of differentiation
DNA	Desoxyribonukleinsäure/-acid
EZM	Extrazellulärmatrix
FLG	Filaggrin
GP	Geschwisterpaar/e
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPV	Humanes papilloma Virus
IL	Interleukin
k.A.	Keine Angaben
LS	Lichen sclerosus
Max.	Maximum
MHC	Major Histocompatibility Complex
Min.	Minimum

Ms	Mütterlicherseits
MW	Mittelwert
PCR	Polymerase chain reaction
SA	Standardabweichung
SCC	Squamous cell carcinoma/ Plattenepithelkarzinom
TH	T-Helferzellen
Vs	Väterlicherseits
ZP	Zwillingspaar/e

# 1 Einleitung

## 1.1 Zum aktuellen Kenntnisstand von Lichen sclerosus

### 1.1.1 Historie und Begrifflichkeit

Lichen sclerosus (LS) ist eine chronisch sklerosierende Erkrankung der Haut. Der Name LS setzt sich zusammen aus lichen (griechisch: leich = Flechte) und sclerosus (griechisch: skleros = hart). Das klinische Bild des LS wurde unter dem Namen Lichen plan atrophique 1887 von Hallopeau in einem Vortrag vorgestellt, der in den „Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie“ referiert wurde (Hallopeau, 1887). 1892 beschrieb Darier die Histomorphologie des Lichen plan scléreux (Darier, 1892). Weitere alternativ gebrauchte Begriffe waren: Kartenblattförmige Sklerodermie („playing card“ oder „cardboard-like“ scleroderma; Unna 1894), Weissflecken Dermatose („white spot disease“; Westberg 1901, Kyrle 1927), Lichen albus (von Zumbusch, 1906), Lichen planus sclerosus et atrophicus (Montgomery und Ormsby, 1907), Dermatitis lichenoides chronica atrophicans (Csillag, 1909) und Balanitis xerotica obliterans (BXO) (Stühmer, 1928) (Auflistung in Anlehnung an Meffert et al., 1995). Breisky beschrieb bereits 1885 unter dem Begriff Kraurosis vulvae ein Krankheitsbild, welches in heutiger Sichtweise dem LS entspricht (Breisky, 1885). Somit dürfte er entgegen der üblichen Nennung von Hallopeau der eigentliche Erstbeschreiber zumindest der Morphologie des LS sein (Catterall und Oates, 1962; Funaro, 2004; Lipscombe et al., 1997; Meffert et al., 1995; Powell und Wojnarowska, 1999; Ridley, 1993).

In der Folge wuchs die Erkenntnis, dass all die beschriebenen Symptomkomplexe ein und dasselbe Krankheitsbild darstellten. Um die begriffliche Verwirrung aufzulösen, wurde 1976 von der International Society for the Study of Vulvar Disease ein Klassifikationssystem entworfen, laut dem die Begriffe „Kraurosis“ und „Leukoplakia“ nicht länger benutzt werden sollten. Im selben Jahr schlug Friedrich vor, die bis dahin gebrauchte Bezeichnung „Lichen sclerosus et atrophicus“ in die aktuell gültige kürzere Form LS umzubenennen (Meffert et al., 1995). Dennoch gibt es bis heute von den einzelnen Fachrichtungen bevorzugte Begrifflichkeiten. So wird die Bezeichnung BXO als „LS des Mannes“ bis heute von den Urologen weitgehend beibehalten (Gargollo et

al., 2005; Kiss et al., 2005), während Pädiater, Dermatologen und Gynäkologen den Begriff LS bevorzugen (Funaro, 2004; Mattioli et al., 2002; Powell und Wojnarowska, 1999).

### **1.1.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie des LS ist unklar. Es wird heute davon ausgegangen, dass es sich um einen T-lymphozytär vermittelten Entzündungsprozess, vermutlich eine Autoimmunerkrankung (AI), handelt, deren auslösendes Antigen noch nicht bekannt ist (Regauer et al.; 2004b, Regauer, 2005). Cytotoxische T-Lymphozyten wurden in Zusammenhang mit der Entstehung von LS gebracht (Wenzel et al., 2007), ebenso spezielle Autoantikörper gegen die Extrazellulärmatrix (EZM) (Oyama et al., 2003). Auch sogenannte antimikrobielle Peptide wurden in Bezug auf die Entwicklung des LS erforscht (Gambichler et al., 2009).

Innerhalb der Familie wurde der LS bei Zwillingskindern beobachtet (Cox et al., 1986; Funaro, 2004; Meyrick Thomas und Kennedy, 1986). Humane Leukozytenantigen-Typisierungen (HLA) ergaben einen Zusammenhang mit HLA A 29, HLA B 44 und DQ 7, 8 und 9 (Funaro, 2004; Powell und Wojnarowska, 1999, 2001). Hormonelle Störungen wie z.B. ein veränderter Testosteronmetabolismus oder eine geringere Östrogenproduktion wurden festgestellt (Regauer, 2005). Die lokale Therapie mit Testosteron zur Beschwerdelinderung wurde schon früh als hochwirksam beschrieben (Friedrich, 1971; Williams et al., 1966). Eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* wurde als Ursache des LS von Eisendle et al. (2008) in Betracht gezogen. In anderen Studien hingegen konnte keine *Borrelia burgdorferi* DNA (Desoxyribonukleinsäure) nachgewiesen werden (Edmonds et al., 2009; Farrell et al., 1999a). Untersuchungen zum Humanen Papilloma Virus (HPV) (Drut et al., 1998; Lau et al., 1995) ergaben Hinweise für eine mögliche Addition von HPV und LS-Anamnese bei der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms (squamous cell carcinoma – SCC) des Penis (Powell et al., 2001). Das Köbner-Phänomen scheint eine auslösende Triggerfunktion zu haben (Funaro, 2004; Meffert et al., 1995; Powell und Wojnarowska, 1999). Dieser, auch isomorpher Reizeffekt genannte und vor allem bei der Psoriasis bekannte Vorgang kann durch mechanische Einwirkung entstehen, wie sie bei verschiedenen Traumata z.B. eng

anliegende Unterwäsche, Radfahren oder sexuellen Missbrauch auftritt (Meffert et al., 1995; Powell und Wojnarowska, 1999, 2001).

Depasquale et al. beschrieben, dass die BXO vor allem im feucht-warmen urinhaltigen Milieu unter dem Präputium auftrete. Durch eine Circumcision komme es zur Austrocknung dieses Hautareals und somit zur Regression der BXO. Rezidive der BXO seien bei Kindern mit Adipositas bekannt, da die pubische Fettschürze wie ein „Pseudo-Präputium“ ein feucht-warmes Milieu wieder entstehen lasse (Depasquale et al., 2000). Dieses Erscheinungsbild wird in der Literatur auch unter dem Namen „buried penis“ beschrieben. Auch Gargollo et al. (2005) vermuteten einen Zusammenhang zwischen Adipositas und einer schwereren klinischen Ausprägung von BXO.

Eine aktuelle Zusammenfassung des vorliegenden Diskussionsstandes bieten Meffert et al. sowie Powell und Wojnarowska (Meffert et al., 1995; Powell und Wojnarowska, 1999).

Bei Patienten mit LS soll das Auftreten einer gleichzeitig bestehenden AI erhöht sein (Funaro, 2004; Meffert et al., 1995; Powell und Wojnarowska, 1999, 2001; Regauer, 2005). In der Literatur finden sich schon seit Langem Angaben zu einem Zusammenhang zwischen LS und einigen AI. Bereits 1910 wurde von Ormsby der Fall eines Patienten geschildert, bei dem LS und Diabetes mellitus Typ I gleichzeitig beobachtet wurden. Vitiligo und Alopecia areata wurden bei Patienten beiderlei Geschlechtes mit genitalem und extragenitalem LS gefunden (Meffert et al., 1995). Diese beiden Erkrankungen traten am häufigsten mit LS zusammen auf. 1971 untersuchte Wallace 380 Patienten mit LS, wovon 10 zusätzlich an Vitiligo erkrankt waren (Wallace, 1971). Auch Schilddrüsenerkrankungen (Goolamali et al., 1974), perniziöse Anämie und der Diabetes mellitus (Harrington und Dunsmore, 1981) wurden in diesem Zusammenhang beschrieben. Es mangelt, insbesondere in älteren Literaturstellen, jedoch oft an Vergleichskollektiven.

#### **1.1.2.1 Atopie und Lichen sclerosus**

Der Zusammenhang zwischen atopischen Erkrankungen und LS ist weniger intensiv Gegenstand von Untersuchungen gewesen.

1955 beschrieben Ditkowsky et al. acht Patientinnen mit LS, von denen bei sechs „some allergic type manifestation“ beschrieben wurde (Ditkowsky et al., 1956). Lipscombe et al. (1997) gaben die Häufigkeit der Atopie bei männlichen LS Patienten mit 34% und in deren Familien mit 51,4% an. Diese Korrelation zwischen LS und Atopie konnte aber auch aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe nicht gesichert werden.

Powell und Wojnarowska untersuchten in ihrer Studie von 2001 an 70 Mädchen mit LS, ob diese eine Atopie aufwiesen. Hierbei stellte sich heraus, dass 59% der Patientinnen selber an Atopischer Dermatitis (AD) litten und in 77% der Fälle eine AD in der Familie vorhanden war (Powell und Wojnarowska, 2001).

### **1.1.3 Morphologie und Histologie**

Der LS manifestiert sich bevorzugt anogenital und tritt nur in ca. 10-15% zusätzlich extragenital auf. Dann sind vor allem die Oberschenkelinnenseiten, das Gesäß sowie Nacken und Schultern betroffen (Funaro, 2004; Meffert et al., 1995; Meyrick Thomas et al. 1988, 1996). Ein isolierter extragenitaler Befall ist selten (2,5% bei Frauen) (Meyrick Thomas et al., 1988), bei Kindern ganz vereinzelt (Meyrick Thomas et al., 1996). Der Befall der oralen Mukosa wird als Ausnahmeerscheinung beschrieben (Marini et al., 2005; Powell und Wojnarowska, 1999).

Der Befall der anogenitalen Region zeigt sich bei Frauen in einer klassischen „achterförmigen“ Verteilung um die Vulva und den Anus (Marini et al., 2005). Auch die Labien und die Klitoris können sklerotisch verändert sein.

Bei Männern und Jungen ist in der Regel zunächst das Präputium von den sklerotischen Veränderungen betroffen. Meist findet sich bei der Erstuntersuchung von Jungen mit Phimose bereits eine weißlich porzellanartig sklerotische Vernarbung des distalen Präputiums. Ein alleiniger Befall der Glans wird nur in Einzelfällen beobachtet. Es fällt auf, dass aber nahezu immer das Frenulum und die Perifrenularregion betroffen sind. In der Regel kommt es zum sklerotischen Frenulum breve. Der eigentliche Befall zeigt sich meist erst intraoperativ. Erst nach der dorsalen Inzision können Präputiuminnenseite und Glans begutachtet werden. Es findet sich je nach Befall ein zunächst distal weißlich verändertes Innenblatt mit korrespondierenden Veränderungen auf der Glans, die

teilweise zu einer hornigen Lamelle geführt haben, die sich ablösen lässt. Gelegentlich reicht der Befall bis in den Sulcus coronarius und es kann zu erheblichen Verwachsungen des basalen Präputiums mit der Glans kommen. Vom Frenulum aus erstreckt sich die Sklerose in Richtung Meatus. Die meatalen Lippen sind oft bereits zart sklerotisch verändert. Eine primäre Stenose liegt selten vor. Ein urethraler Befall wird in wenigen Fällen v.a. nach lang andauerndem Krankheitsverlauf beobachtet. Beim männlichen Geschlecht wurde der Befall der Perianalregion noch nicht beobachtet (Powell und Wojnarowska, 1999).

Der beginnende LS zeichnet sich durch weißliche polygonale Papeln und Plaques mit atropher, verletzlicher Haut und perifokalem Erythem aus. Später finden sich zusätzlich Teleangiektasien, Purpura, Erosionen und Stellen verschiedengradig starker Sklerose (Marini et al., 2005).

Die folgenden Abbildungen 1 bis 5 wurden in der kinderchirurgischen Praxis Becker/Farwick-Bürfent (Bonn) mit dem Einverständnis der Patienten und deren Eltern angefertigt und für diese Dissertation freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Das Alter der Jungen zum Aufnahme- bzw. Diagnosezeitpunkt ist in Klammern unter der jeweiligen Abbildung angegeben.



Abbildung 1: porzellanartige narbige Phimose bei LS mit typisch weißlichem Ring (4,5 Jahre)



Abbildung 2: sklerotische Veränderungen der Glans und perifrenulärer Befall mit Frenulum breve (13 Jahre)



Abbildung 3: hochgradige LS-bedingte Phimose mit weißlich sklerotischer Vernarbung (7,5 Jahre)



Abbildung 4: Phimose, kein klinischer Hinweis auf LS (5,5 Jahre)



Abbildung 5: hochgradige Phimose, morphologisch kein LS (6 Jahre)

Histopathologisch gehören die Degeneration und die lymphozytäre Invasion der Basalmembran der Epidermis, die Hyperkeratose mit Ödembildung und Homogenisierung des Kollagens in der Oberschicht der Haut, das lymphozytäre „bandartig“ angeordnete inflammatorische Infiltrat im Stratum papillare und subpapillare sowie der Verlust elastischer Fasern zu den auffälligsten Charakteristika. Erweiterte Gefäße finden sich an der Infiltratgrenze und sind von einem Mantel kollagener Fasern umgeben. Im Frühstadium des LS stellt sich die Epidermis noch normal oder nur geringfügig verbreitert dar. Auch die Basalmembran kann noch normal dünn erscheinen und ein lymphozytenreiches Infiltrat kann gänzlich fehlen. Erst im weiteren Verlauf des LS entwickelt sich die dermale Sklerose mit atrophischer Epidermis und stark verbreiteter Basalmembran. Zusätzlich kommt es zum Verlust der elastischen Fasern

und zum Auftreten eines unterschiedlich stark ausgeprägten lymphatischen Infiltrats. Es findet sich beim LS ein typisch dreizonaler Aufbau. Zunächst kommt die stark hyperkeratotische atrophische Epidermis, an die sich eine homogene subepidermale kernarme Zone ohne elastische Fasern anschließt. Sie geht nach unten über in eine vor allem aus Lymphozyten bestehende Infiltratzone (Funaro, 2004; Jasaitiene et al., 2008; Neill et al., 2002; Regauer et al., 2004a; Sassen, 1990).

#### **1.1.4 Klinik des Lichen sclerosus**

Der genitale LS verursacht bei Frauen in den meisten Fällen Beschwerden, so dass die Erkrankung selten erst bei einer Routineuntersuchung festgestellt wird (Powell und Wojnarowska, 1999). Hier werden der unstillbare Pruritus und die Schmerzhaftigkeit als häufigste Symptome angeführt. Daneben geben Frauen noch Dysurie, Kohabitations- und Defäkationsbeschwerden an. Das Auftreten von schmerzhaften traumatischen Analfissuren ist möglich, die im weiteren Verlauf zu Obstipation führen können. Hier könnte sich der LS in Form einer Analfissur als Primärmanifestation maskieren. Vor allem bei präpubertären Mädchen kann das klinische Bild des LS mit dem Bild eines sexuellen Missbrauches oder vulvar und perianal auftretenden blauen Flecken verwechselt werden (Marini et al., 2005; Powell und Wojnarowska, 1999, 2001).

Beim männlichen Geschlecht führt der LS primär zu Schwierigkeiten beim vollständigen Zurückziehen des Präputiums, diese können bis zu einer kompletten Phimose führen. Es können selten Pruritus, Dysurie und Ballonierung der Vorhaut auftreten. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu einer Meatusstenose kommen, die anamnestisch durch einen feinen Urinstrahl beschrieben wird (Gargollo et al., 2005; Powell und Wojnarowska, 1999). Auch der Befall der Urethra, bei lang andauernden Anamnesen, wird beschrieben (Barbagli et al., 2004; Depasquale et al., 2000; Morey, 2005).

#### **1.1.5 Zum Zusammenhang zwischen Lichen sclerosus und Phimose**

Unter primärer oder angeborener Phimose versteht man eine Vorhautverengung, die seit Geburt vorhanden ist und über das dritte Lebensjahr hinaus besteht. Von einer sekundären oder auch erworbenen Phimose spricht man, wenn das Präputium nach dem dritten Lebensjahr komplett reponibel ist und es danach durch unterschiedliche Ursachen wieder zu einer Verengung kommt.

Aus der Literatur ist bekannt, dass LS bei der primären Phimose vorkommt, als Ursache der sekundären Phimose jedoch überwiegt (siehe Tabelle 1). In der Mehrzahl der Fälle von sekundärer Phimose war das Präputium primär reponibel, bevor es durch die lichenoid Sklerosierung zur erworbenen, sekundären Phimose kam. In den übrigen Fällen handelt es sich entweder um eine Verschlechterung einer primären Phimose oder um den histologischen Zufallsbefund eines vorher klinisch unerkannten LS nach Operation wegen einer primären Phimose. Jede sekundäre Phimose weckt somit den Verdacht auf einen LS.

<b>Autor/Erscheinungsjahr</b>	<b>Gesamtzahl Patienten mit Phimose</b>	<b>Häufigkeit von LS insgesamt</b>	<b>LS bei primärer Phimose</b>	<b>LS bei sekundärer Phimose</b>
Rickwood et al., 1980	23	95%	k.A.	95%
Meuli et al., 1994	100	10%	k.A.	90%
Aynaud et al., 1999	43	32%	14%	40%
Shankar und Rickwood, 1999	62	84%	/	84%
Mattioli et al., 2002	115	44%	30%	60%
Kiss et al., 2005	1178	40%	/	93%
Jasaitiene et al., 2008	120	55%	45,1%	62,3%

Tabelle 1: Studien zur Häufigkeit von LS bei primärer und sekundärer Phimose, k.A.= keine Angaben

Die auffälligen Unterschiede in den Angaben zur Häufigkeit von LS lassen sich unter anderem auf die unterschiedlichen Definitionen von Phimose zurückführen, die den einzelnen Arbeiten zu Grunde gelegt wurden. Darauf weisen Rickwood et al. (1980) deutlich hin, die eine sehr scharfe Definition von Phimose und damit medizinisch indizierter Operation wählen („prepuce... becomes scarred, resulting in secondary nonretractability...“), die im Grunde bereits auf den LS hinweist. Im Gegensatz dazu definieren Meuli et al. (1994) zwar vier Grade der Phimose, die alle circumzidiert wurden, wobei die Operations-Indikation häufig von Hausärzten gestellt worden war. Aber selbst der schwerwiegendste Grad vier, definiert als „no retractability“, entspricht noch nicht der Definition/Operations-Indikation von Rickwood et al.. Folgerichtig finden Meuli et al. (1994) in dieser Gruppe nur 13% LS, diese wenigen Fälle werden aber

wiederum fast vollständig (90%) einer sekundären Phimose zugeordnet. Der LS korreliert hochgradig mit sekundärer Phimose, aber die Häufigkeit ist abhängig von der gewählten Definition der Phimose.

### 1.1.6 Epidemiologie des Lichen sclerosus

Der LS kommt bei Kindern und Erwachsenen, Frauen und Männern vor. Allgemein wird die Ansicht vertreten, dass die Anzahl der weiblichen Betroffenen die der männlichen überwiege, und dass es zwei Gipfel des Auftretens gebe: bei Kindern und Jugendlichen sowie im Erwachsenenalter bzw. peri- und postmenopausal (Funaro, 2004; Neill et al., 2002). Exakte Zahlen für Prävalenz und Inzidenz sind nur schwer zu erhalten, nur selten wurden Originaldaten publiziert (Marini et al., 2005; Powell und Wojnarowska, 2001; Shankar und Rickwood, 1999; Steigleder und Schlüter, 1976; Wallace, 1971). In der Regel werden von den Autoren zu diesem Thema nur Literaturangaben zitiert, die dann wiederum zitiert werden. Meffert et al. (1995) zitiert unter anderem Wallace (1971), Powell und Wojnarowska (1999) zitieren Meffert et al. (1995). Dabei werden auch Übertragungsfehler gemacht, die sich hartnäckig halten. Meffert et al. (1995) geben die Originaldaten von Wallace (1971) fälschlich mit 5:1 (anstelle 10:1) wieder, dies wiederholen Lipscombe et al. (1997) und Mattioli et al. (2002). Kienast und Höger (2007) beziehen sich bei der allgemeinen Angabe einer **Inzidenz** von 1:900 auf Powell und Wojnarowska (2001), diese wiederum untersuchen in ihrer Studie tatsächlich aber die **Prävalenz** bei prämenarchen Mädchen. Dieser Hintergrund ist zu beachten, wenn aus dem Schrifttum der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts zur Häufigkeit des Auftretens bei Frauen und Männern folgende Verhältniszahlen genannt werden, die von 10:1 über 5:1 bis 1:1 für das weibliche Geschlecht reichen (Mattioli et al., 2002).

Mattioli et al. (2002) finden LS in 15% der Fälle bei Jungen mit „Hypospadie und Phimose“. Aus der Literatur zitieren sie Häufigkeiten von 3,6 – 19% für präpubertäre Jungen, deren Präputium vorrangig wegen einer Phimose histopathologisch untersucht wurde. Chalmers et al. (1984) diagnostizierte LS bei 14 von 100 präpubertären Jungen, die sich aufgrund einer sekundären Phimose einer elektiven Circumcision unterzogen. Meuli et al. (1994) fanden in einer Studie eine BXO bei 10 von 100 pädiatrischen Patienten mit Phimose. Kiss et al. (2005) untersuchten 1178 Jungen mit Phimose mit

einem mittleren Alter von 8,7 Jahre. In 471 von 1178 Fällen (40%) wurde eine BXO histologisch gesichert.

Bei der Bewertung der Häufigkeitsangaben zum Vorkommen von LS sind deshalb neben den oben genannten Zitierr Fehlern eine Reihe von weiteren Punkten zu beachten. Die meisten Untersuchungen wurden an Kaukasiern durchgeführt (Steigleder und Schlüter, 1976). Der LS führt bei Frauen verglichen mit Männern eher zu einem erhöhten Leidensdruck. Daraus mag sich eine Überrepräsentation von Untersuchungen dieses Krankheitsbildes an Frauen ergeben haben (Meffert et al., 1995). Der LS könnte wegen seiner bis jetzt angenommenen Seltenheit nur einen geringen Bekanntheitsgrad bei den Ärzten haben und deshalb spärlicher diagnostiziert werden. Bei erkrankten Jungen kann der LS auch symptomlos bleiben, weswegen kein Arzt aufgesucht wird. Auch die exakte Diagnosestellung (z.B. LS oder „nur“ sekundäre Phimose) (Steigleder und Schlüter, 1976), die Art des konkret untersuchten Kollektives und der histologischen Sicherung spielen eine Rolle (Chalmers et al., 1984; Mattioli et al., 2002).

#### **1.1.6.1 Lichen sclerosus und Plattenepithel-Karzinom**

Große Studien an Frauen mit LS zeigten, dass ihr Risiko, ein SCC zu entwickeln, zwischen 5-7% liegt. Eine Koinzidenz zwischen LS und SCC bei Frauen ist somit bekannt, aber ob der LS eine Präkanzerose darstellt, ist nicht geklärt (Powell et al., 2001). Das gleichzeitige Auftreten von LS und SCC bei Männern wurde bis heute nur vereinzelt beschrieben und untersucht. Nasca et al. berichteten, dass es in drei von 86 weißen unbeschnittenen Männern nach einer Zeitspanne von 10-23 Jahren nach Erstdiagnose eines LS zu einem SCC gekommen ist (Nasca et al., 1999).

Wichtig ist, dass der LS frühzeitig diagnostiziert wird. Bei lange unbekanntem LS erhöht sich das Risiko ein SCC zu entwickeln. Deshalb verlangen diese Autoren eine histologische Untersuchung bei jeder Circumcision, um einen versteckten LS zu erkennen. Zusätzlich sollen Männer mit LS über das Risiko aufgeklärt werden ein SCC zu entwickeln (Powell et al., 2001).

Extragenitale Läsionen von LS sind noch nicht in Zusammenhang mit der Entwicklung eines SCC beschrieben worden (Powell und Wojnarowska, 1999). Ob der LS bei

Jungen mit Phimose eine Präkanzerose darstellt, ist bis heute ungeklärt (Poindexter und Morrell, 2007).

Langzeitkontrollen bei Patienten mit LS und SCC wären wünschenswert, um Aussagen über 5- bzw. 15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten oder Risikoabschätzungen für die Entwicklung eines Rezidives erheben zu können.

Eine frühzeitige Diagnose mit früher sich anschließender Therapie würde möglicherweise die Lebenserwartung und -qualität der Patienten verbessern.

### **1.1.7 Diagnostik des Lichen sclerosus**

Der LS wird vorrangig durch sein klinisches Erscheinungsbild erkannt. Da es Fälle gibt, in denen der LS keine klinisch eindeutigen Veränderungen aufweist, ist eine eindeutige Diagnose durch eine histologische Untersuchung des Biopsates zu stellen. Differentialdiagnostisch für den LS gelten: Morphea (Sklerodermie), Psoriasis, Lichen planus sowie Vitiligo. Der Lichen planus kann beispielsweise aufgrund des klinischen Bildes von dem LS abgegrenzt werden, die Vitiligo verursacht nie Atrophie und die Morphea stellt sich histologisch anders dar (Kienast und Höger, 2007; Steigleder und Schlüter, 1976). Bei Männern und Jungen kann der LS auch als einfache Phimose fehldiagnostiziert werden, wenn klinisch nicht die charakteristischen Merkmale zu finden sind (Steigleder und Schlüter, 1976).

Es können sich zuweilen lange Irrwege bis zur Diagnose und adäquaten Therapie des LS ergeben. Beispielsweise fanden Lipscombe et al. (1997) für die anamnestischen Verläufe vom ersten Symptom bis zur exakten Diagnose des LS bei Männern den Durchschnittswert von 7,1 Jahren. Harrington und Dunsmore (1981) gaben den Zeitraum zwischen dem Auftreten von Symptomen bis zur Diagnose in ihrer Studie an 50 Patientinnen mit bis zu 30 Jahren an.

### **1.1.8 Therapie des Lichen sclerosus**

Therapie der Wahl ist bei Jungen wie bei Männern die vollständige Circumcision, wobei darauf zu achten ist, möglichst wenig Innenblatt zu belassen. Dies vermindert das Rückfallrisiko (Ebert et al., 2007; Meuli et al., 1994; Neill et al., 2002), kann es jedoch nicht komplett ausschließen. Stühmer beschrieb bereits 1928 bei zwei Patienten das

Auftreten von LS im Anschluss an eine „völlig sachgemäß“ durchgeführte Circumcision (Stühmer, 1928). Von 10 Patienten, die eine Teil-Circumcision unterzogen wurden, kam es bei fünf Jungen mit LS-bedingter Phimose zu einer Rezidiv-Phimose. Nach einer vollständigen Circumcision kam es nur in einem Fall (0,4%) zu einem Rezidiv des LS. Es handelte sich um einen adipösen Jungen mit „buried penis“ (Becker 2011).

Eine topische Therapie mit Kortison wird empfohlen (Neill et al., 2002), auch im Anschluss an eine Circumcision beschrieben (Ebert et al., 2007). Nach vollständiger Ausheilung der lichenoiden Veränderungen ist der Harnstrahl zu evaluieren, evtl. durch Uroflowmetrie zu objektivieren. Bei relevanter Meatusstenose ist die Meatotomie und -plastik in der Regel ausreichend. Aufwändige Korrekturen, wie sie z.B. Depasquale et al. (2000) und Kulkarni et al. (2009) empfehlen, sind bei den Jungen erfreulicherweise fast nie erforderlich. In jedem Fall müssen die sklerotischen Veränderungen am Meatus vollständig verschwunden sein, sonst besteht eine erhöhte Rezidivgefahr der Stenose (Depasquale et al., 2000). Generell ist bei allen Patienten, und v.a. adipösen Patienten mit „buried penis“, eine langfristige Kontrolle sinnvoll.

Die konservative topische Therapie mit Kortison und hautpflegenden Cremes, nach dem Vorschlag von Ridley (1993) sowie Jorgensen und Svensson (1996), wie sie bei weiblichen Patienten durchgeführt wird, verlangt ebenfalls eine langfristige Kontrolle und sehr gute Compliance. Dazu gibt es jedoch bei Jungen keine kontrollierten randomisierten Studien mit Langzeitergebnissen. In der kinderchirurgischen Praxis sollte sie nur unter strenger Indikationsstellung und bei kurzer Dauer durchgeführt werden (Ebert et al., 2007; Kiss et al., 2005).

Für erwachsene Frauen und Männer mit LS wird die hochpotente topische Therapie mit Clobetasolpropionat empfohlen. Für Kinder liegen hierzu nur Einzeldaten vor (Neill et al., 2002).

Der Einsatz von testosteronhaltigen Salben wird mittlerweile bei Frauen kritischer gesehen, für Kinder liegen nur Einzelmitteilungen, aber keine Empfehlung vor (Neill et al., 2002).

## **1.2 Die Atopische Dermatitis**

### **1.2.1 Namensgebung**

Heute wird die AD auch mit den Begriffen Atopisches Ekzem, Endogenes Ekzem oder Neurodermitis beschrieben. Eine neue Terminologie wurde von dem Nomenclature Review Committee der World Allergy Organisation 2003 vorgeschlagen. Hierbei wird das Ekzem in zwei Gruppen unterteilt. Das Atopische Ekzem (extrinsische Form) liegt bei Patienten vor, bei denen IgE-vermittelte Reaktionen, ein erhöhter IgE-Serumsspiegel (>150 kU/l) oder verschiedene Sensibilisierungen auf Allergene vorhanden sind. Die Patienten mit einem nichtatopischen Ekzem (intrinsische Form) zeigen zwar die klinischen Zeichen einer AD, sind aber nicht sensibilisiert gegen typische Allergene und zeigen deswegen nicht die oben genannten Parameter (Brown und Reynolds, 2006; Heyer und Kägi, 2007; Hinz et al., 2006). Die AD gehört genau wie die Allergische Rhinitis, die Allergische Konjunktivitis und das Allergische Asthma zum Formenkreis der Atopischen Erkrankungen (Heyer und Kägi, 2007).

### **1.2.2 Atopische Hautdiathese**

Die Begriffe Atopische Hautdiathese (AHD) und AD sind nicht synonym zu verwenden. Jeder Patient mit diagnostizierter AD weist auch eine AHD auf. Wenn ein Patient an einer AHD leidet, bedeutet das umgekehrt nicht unbedingt, dass er auch eine AD hat. Wird mit Hilfe des Erlanger Atopie-Score bei einem Patienten eine AHD festgestellt, dann bezeichnet man ihn als „Atopiker“. Der Patient hat eine erhöhte Atopiebelastung. Es besteht bei ihm eine genetische Veranlagung, eine AD zu entwickeln. Das bedeutet, dass jeder Patient, der laut Fragebogen eine AHD hat, prinzipiell eine AD entwickeln könnte oder schon an einer AD leidet.

### **1.2.3 Ätiologie**

Die AD stellt sich als komplexes Geschehen dar. Eine genetische Komponente wird angenommen, verschiedene Genloci wie z.B. 5q31-33 sind mit ihr in Zusammenhang gebracht worden (Brown und Reynolds, 2006; Conde-Taboada et al., 2008; Hinz et al., 2006; Leung und Bieber, 2003). Mutationen im Filaggrin-Gen (FLG-Gen) gelten als Risikofaktoren (Hinz et al., 2006; Wüthrich et al., 2007). Bei Patienten mit AD findet sich

allgemein eine Dysfunktion des Immunsystems, die sich in einer Hyperreaktivität der Haut gegenüber verschiedenen Allergenen und einer gestörten Barrierefunktion der Haut widerspiegelt (Brown und Reynolds, 2006; Hinz et al., 2006). Auslöser, so genannte Triggerfaktoren, können Nahrungsmittel (v.a. Milchprodukte, Eier, Nüsse, Fisch und Soja), bestimmte Textilfasern wie Wolle, Haustierhaare, Temperatur und Klimaschwankungen, Schimmelbefall der Umgebung, mechanische Reizung durch z.B. kratzende Kleidung, psychische Faktoren wie Stress sowie bakterielle und virale Infekte sein (Heyer und Kägi, 2007; Hinz et al., 2006; Leung und Bieber, 2003; Wüthrich et al., 2007). Diese auslösenden Triggerfaktoren der AD können bei einzelnen Patienten stark voneinander abweichen (Heyer und Kägi, 2007).

#### **1.2.4 Klinik**

Die Atopische Dermatitis ist eine chronische entzündliche Erkrankung der Haut, die sich durch starken Juckreiz, ekzematöse (rote, schuppige, manchmal nässende) Läsionen und trockene Haut auszeichnet. Dabei kann die klinische Ausprägung der Symptome sehr variabel sein. Bei Säuglingen ist v.a. die Kopfregion betroffen, während man ab dem zweiten Lebensjahr zunehmend die typischen Prädilektionsstellen in der Ellenbeuge und Kniekehle findet (Heyer und Kägi, 2007).

##### **1.2.4.1 Psychosoziale Bedeutung der Erkrankung**

Für Patienten, die an einer AD leiden, bedeutet diese Erkrankung eine mehr oder weniger starke alltägliche Einschränkung der Lebensweise. Durch die ständige Reglementierung der Nahrungsmittelaufnahme sowie die exakte Durchführung der Hautpflege lässt sich der Tagesablauf nicht frei planen. Nächtlicher Juckreiz kann zu einem Schlafdefizit führen, welches dann über längere Zeit in Konzentrationsstörungen münden kann. Hautausschläge, vor allem im Gesichtsbereich, können zu einer sozialen Ausgrenzung der Patienten oder zur Verminderung des Selbstwertgefühls führen. Zur Bewältigung dieser psychosozialen Belastung sind ggfs. eine Psychotherapie oder Selbsthilfegruppen hilfreich.

### **1.2.5 Prävalenz**

Zur Prävalenz der AD bei Kindern geben Leung und Bieber (2003) und Wüthrich et al. (2007) aus der Literatur 10-20% an. Bei Erwachsenen liege sie nur bei 1-3%. Die Angaben variieren populationsabhängig stark und die AD trete in höheren sozialen Schichten gehäuft auf (Brown und Reynolds, 2006; Conde-Taboada et al., 2008; Leung und Bieber, 2003). Hinz et al. (2006) nennen eine Häufigkeit von 15-30% bei Kindern und 2-10% bei Erwachsenen in den westlichen Industrieländern. Durch die Industrialisierung und die Entwicklung eines „westlichen Lebensstiles“ steige die Inzidenz an (Hinz et al., 2006). Bei 17% der Kinder im Schulalter wurde in den USA eine AD festgestellt (Boguniewicz et al., 2006). Die AD stellt somit eine bedeutende Erkrankung insbesondere des Kindesalters dar. So zeigte sich in einer aktuellen Analyse von Krankenkassendaten aus Sachsen, dass bei Kindern und Jugendlichen in 15,6% der Arztbesuche die AD der Behandlungsanlass war (Schmitt et al., 2009).

Bei 30-80% der Atopiker findet man zusätzlich eine Allergische Rhinitis, bei 20-50% tritt zusätzlich Asthma auf (Leung und Bieber, 2003; Wüthrich et al., 2007).

### **1.2.6 Diagnostik**

Es gibt bis heute keinen spezifischen Test für die Diagnose einer AD. Sie erfolgt allein aufgrund der klinischen Präsentation. Die von Hanifin und Rajka 1980 entwickelten diagnostischen Kriterien sind etwas sensitiver als die der „UK Working Party“ von 1994 (Williams et al., 1994a, 1994b, 1994c), aber auch in der Praxis schwieriger anzuwenden, da sie Major- und zahlreiche Minorkriterien unterscheiden sowie Laborwerte erfordern (Conde-Taboada et al., 2008).

### **1.2.7 Therapie**

Das Therapieziel der AD richtet sich nach dem Krankheitsverlauf und wird an die Schwere der Symptome angepasst. Zuerst steht die Linderung der subjektiven Beschwerden. Bei der Behandlung werden neben der Basistherapie (Hautpflege) topische Glukokortikosteroide, Calcineurinantagonisten und fallabhängig Antibiotika, Antihistaminika und Lichttherapie eingesetzt. Ein wichtiger Bestandteil der Therapie ist die Verringerung oder Vermeidung von bekannten Provokationsfaktoren. Bestehen

beispielsweise Nahrungsmittelallergien oder -unverträglichkeiten, sollten die entsprechenden Nahrungsmittel gemieden werden. Es gibt zudem eine Vielzahl von Diäten und Ernährungstipps, deren Wirksamkeit aber nicht bewiesen ist. Der Patient sollte zusätzlich in einer allergenarmen Umgebung leben, das heißt beispielsweise milbendichte Matratzenbezüge benutzen. Ein wichtiger unterstützender Bestandteil der Therapie ist die Patientenschulung, in der der Patient lernt, mit der Erkrankung zu leben und umzugehen. Auch alternativmedizinische Verfahren wie Akupunktur oder Homöopathie werden angewendet. Die Wirksamkeit dieser Vorgehensweisen ist ebenfalls nicht bestätigt. Detaillierte Überblicke über die Therapieoptionen der AD bieten Williams und Grindlay (2008), Conde-Taboada et al. (2008) sowie Wasserbauer und Ballow (2009).

### **1.3 Zielsetzung der Promotionsarbeit**

Patienten mit LS werden nach Geschlecht und Alter von unterschiedlichen Facharztgruppen betreut. In den meisten Fällen suchen sie niedergelassene Fachärzte auf und sind deshalb an den üblicherweise forschenden universitären Einrichtungen eher selten anzutreffen. Die Problematik einer unzureichenden fachübergreifenden Zusammenarbeit bei Diagnostik und Therapie des LS soll damit nur kurz angedeutet, aber nicht vertieft werden. Insgesamt ergibt sich somit nur selten ein Kollektiv, welches in seiner Gesamtheit zu weitergehenden Fragestellungen einlädt. Die (ambulante) Kinderchirurgie nimmt hier insofern eine Sonderstellung ein, als dass sie die Erkrankten zumindest einer Alters- und Geschlechtsgruppe bündelt.

In der kinderchirurgischen Gemeinschaftspraxis Wilhelm Farwick-Bürfent, Dr. Karl Becker, Prinz-Albert-Straße 26, 53113 Bonn, wurde seit Jahren eine auffällige Häufung von LS bei Atopikern beobachtet. Nach einer persönlichen Mitteilung von Dr. Becker tritt eine AHD/AD bei Kindern mit durch LS bedingter Phimose gehäuft auf. Diese Tatsache gab Anlass, der Frage nachzugehen, ob ein Zusammenhang zwischen LS und Atopie besteht. Es existieren in der Literatur keine exakten Datenerhebungen über einen solchen Zusammenhang.

In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Ralf Bauer, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, wurde dieses

Phänomen erörtert und vor dem Hintergrund der beobachteten klinischen Assoziation des LS mit der AHD/AD entschieden, dieser Frage unter wissenschaftlichen Aspekten nachzugehen.

Mit Hilfe der gewählten Untersuchungsmethode (Erlanger Atopie-Score) sollte in dieser Dissertation ein Zusammenhang mit einer AHD be- bzw. widerlegt werden.

In einer dreimonatigen Pilotstudie wurde zunächst geprüft, ob sich ein solcher Zusammenhang anhand der Häufigkeit der entsprechenden Diagnosen überhaupt objektivieren ließe.

In einem weiteren Schritt wurden die dokumentierten und histologisch gesicherten LS-Fälle der Praxis aus den Jahren 2004 - 2007 Jahre retrospektiv durch Dr. Becker analysiert, um einen Überblick über die epidemiologische Datenbasis zu erhalten.

Auf dieser Grundlage erfolgte im Anschluss eine prospektiv klinisch epidemiologische Studie. Diese Studie gliederte sich in eine Patientenbefragung sowie eine klinische Untersuchung der Patienten und eine histologische Überprüfung der Präparate. Damit sollte geklärt werden, ob sich ein solcher Zusammenhang zwischen LS und AHD statistisch an einem Kollektiv von Kindern mit Phimose belegen lässt und ob der Verlauf der Erkrankung LS durch die AHD möglicherweise beeinflusst wird.

Durch die Überprüfung der bisher beschriebenen epidemiologischen Daten und den Vergleich mit entsprechenden Studien in der Literatur sollten diagnostische und therapeutische Verfahren bei Jungen mit LS überprüft werden und gegebenenfalls Standards unter folgender Fragestellung abgeleitet bzw. modifiziert werden.

Handelt es sich um eine zufällige Koinzidenz des Zusammentreffens von LS und AHD? Lassen sich prognostische Marker aus der AHD in Bezug auf den LS und andererseits aus dem LS in Bezug auf die AHD ableiten? Können besondere Kriterien bezüglich des Verlaufes bzw. der Komplikationen des LS bei gleichzeitigem Vorliegen einer AHD oder AD aufgestellt werden? Ergeben sich darüber hinaus Ansätze für einen kausalen Zusammenhang oder gar für die Pathogenese des LS?

Diese Fragen werden unter Würdigung der verfügbaren Literatur diskutiert. Mögliche Ansätze für diesbezüglich weiterführende Studien werden entwickelt.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ausgangssituation**

Dem Antrag für die Durchführung dieser Patientenbefragung wurde von der Ethikkommission der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn nach den hierfür geltenden Richtlinien zugestimmt (Nummer 230/07).

### **2.2 Vorversuch: 3-Monats-Pilotstudie**

In der oben genannten kinderchirurgischen Praxis wurde von Mai 2007 bis Juli 2007 für drei Monate eine Überprüfungsphase vorgeschaltet, um die zu erwartende Häufigkeit von LS und AD bei Jungen mit Phimose abschätzen zu können.

In dem dazu verwendeten Fragebogen (siehe Anhang 6.1, Seite 98) wurden folgende Angaben erfasst: Alter des Patienten, Art der Phimose (primär/sekundär), Komplikationen (Rötungen, Balanitis, Ballonierung und andere) sowie familiäre Häufung (bei Vater, Großvater, Bruder und Cousin – jeweils väterlicher- oder mütterlicherseits). Weiter mussten die Patienten angeben, ob sie selber an einer AD, an Allergien oder trockener Haut litten und ob in der Familie Fälle von Atopie bekannt seien. Die Klinik der Phimose wurde in V.a. Lichen, narbig, reizlos sowie distal kurz oder langstreckig (Rüssel) gegliedert. Der LS wurde histologisch gesichert und in gering, mittel und ausgeprägt unterteilt. Zusätzlich wurden noch Informationen über den weiteren Verlauf der Behandlung mit Salben wie Linola HN (Östrogen- und Prednisolon-haltig) und Andractim (Testosterongel), das Ergebnis der Circumcision (schönes oder befriedigendes Ergebnis), die Ausbreitung des LS auf die Glans und den Meatus bzw. eine Meatusstenose in den Fragebogen eingetragen. Die Jahreskontrolltermine und durchgeführte Uroflow-Untersuchungen wurden ebenfalls erfasst.

39 Jungen mit Phimose wurden zufällig aus dem normalen Praxisablauf ausgewählt und in die Pilotstudie aufgenommen. Sie wurden von den Ärzten der Praxis in der Zeit von Mai bis Juli 2007 behandelt. Bei 32 Patienten wurde eine Histologie durchgeführt. Bei 7 davon (21,9 %) wurde ein LS bioptisch gesichert, während bei den restlichen 25

Patienten eine andere Ursache der Phimose zugrunde lag. 3 der 7 LS Patienten (42,9 %) hatten eine durch einen Arzt diagnostizierte AD.

Mit diesen Daten errechnete sich mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,025$  für ein gleichzeitiges Auftreten von LS und AD in diesem Patientenkollektiv. Dies gab den Anstoß, eine größere Datenerhebung mit Hilfe eines in der Dermatologie anerkannten Fragebogens durchzuführen, um den möglichen Zusammenhang zwischen LS und AD zu erhärten.

Anzahl der Patienten			
Histologie	LS	AD	Ergebnis
ja	LS	ja	3
		nein	4
	LS Ergebnis		7
	kein LS	ja	2
nein		23	
kein LS Ergebnis		25	
ja Anzahl			32
Gesamtergebnis			32

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen LS und AD in der 3-monatigen Pilotstudie

### 2.3 Retrospektive Patientenbetrachtung

Alle über die Zeitspanne zwischen 2004 und 2008 histologisch gesicherten LS-Fälle der Praxis wurden von Dr. Becker durchgesehen. Anhand der Diagnose „Lichen sclerosus“ wurde der Datenstamm der Praxis über die EDV durchgemustert. Die entsprechenden Karteikarten wurden herausgesucht und die verfügbaren Informationen tabellarisch erfasst. Diese Daten wurden freundlicherweise von Dr. Becker zur Verfügung gestellt.

Damit sollte v.a. der Zeitraum abschätzbar werden, in dem mit einer für die Untersuchung notwendigen Fallzahl an Patienten mit Phimose und gleichzeitiger LS zu rechnen war.

Insgesamt gab es 225 Patienten mit einem histologisch gesicherten LS, pro Jahr wurden 45 (+/- 6) neue Fälle diagnostiziert. Die Prävalenz des LS lag bei 15% bezogen auf alle

mit Phimose in der Praxis behandelten Patienten. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 7,9 Jahren (2,2 bis 23,2 Jahren). 80% der Patienten wiesen eine sekundäre Phimose auf.

Alle Angaben nach Becker (2011).

## **2.4 Fragebogenentstehung**

Auf der Grundlage der Erlanger Atopiekriterien wurde ein modifizierter Fragebogen für die Eltern der Patienten erstellt. Die Erlanger Atopiekriterien wurden von Diepgen et al. (1996) mit der Zielvorgabe entwickelt, einen objektiven Bewertungsmaßstab für die Diagnose Atopische Hautdiathese zu erhalten (Sassen, 1990). Die Beurteilung basiert auf einer Fall-Kontroll-Studie an insgesamt 1056 Probanden. Angegeben sind die dabei in den Atopie-Punktbereichen beobachteten Anteile an Patienten mit AD in Prozent.

Der Fragebogen wird in der Medizin standardmäßig eingesetzt zur Erkennung eines erhöhten Ekzemrisikos. Es werden dabei die Kriterien atopische Familien- und Eigenanamnese, atopische Minimalformen, atopische Stigmata, dermales Neurovegetativum sowie die Laborwerte berücksichtigt. Eine Beurteilung durch die Erlanger Atopiekriterien kann auch ohne eine Berücksichtigung der Laborwerte erfolgen. Der Fragebogen Erlanger Atopiekriterien befindet sich im Anhang 6.2, Seite 99.

In diesem modifizierten Fragebogen wurde keine Auswertung der Laborwerte bei den untersuchten und in die Studie aufgenommenen Jungen vorgesehen.

Der modifizierte Fragebogen gliedert sich in fünf Teile. Der erste Teil beinhaltet die schriftliche Aufklärung des Patienten und dessen Eltern sowie die Einverständniserklärung.

Der zweite Abschnitt „Fragebogen für Eltern“ besteht aus einer qualitativen Befragung der Patienten und deren Eltern. Hierbei werden abgefragt:

- Alter des Patienten
- Haar- und Augenfarbe
- In der Familie vorhandene Phimosen

- Erkrankungen des atopischen Formenkreises bei Patient/Verwandten ersten Grades
- Beschaffenheit bzw. Veränderungen der Haut
- Juckreiz der Haut
- Allergien des Patienten
- Lichtempfindlichkeit des Patienten
- AD-typische Hautveränderungen (Ekzemen an typischen Hautarealen)

Im dritten Abschnitt „Fragebogen für die Praxis“ wird der Patient klinisch untersucht. Dabei werden die typischen Stigmata der AD wie z.B. das Herthoge-Zeichen, die Dennie-Morgan-Falte und der weiße Dermographismus überprüft und bewertet. Es wird nach einer primären oder sekundären Phimose gefragt und bei den LS Patienten wird die Beteiligung der Glans, des Meatus und der Urethra festgehalten. Zusatzinformationen wie das Vorhandensein von anderen AI innerhalb der Familie werden ebenfalls dokumentiert.

Im vierten Teil des modifizierten Fragebogens befindet sich das Schema zur Beurteilung der aufsummierten Atopie-Punkte. Anhand der erreichten Punkte innerhalb des Fragebogens werden die Patienten in die Kategorien von „Keine atopische Hautdiathese“ bis „Atopische Hautdiathese“ eingeordnet.

Im Abschnitt fünf findet sich die zusammenfassende Auswertung. Wie viele Punkte hat der Patient erreicht, in welche Gruppe der Beurteilung gehört der Patient, was besagt der histologische Befund und leidet der Patient an einer AHD? Der modifizierte Fragebogen befindet sich im Anhang 6.3, Seite 100.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden ausschließlich durch mich anhand des Fragebogens klinisch untersucht und entsprechend dokumentiert.

## **2.5 Statistische Methode**

Durch die Auswertung der vorgeschalteten 3-Monats-Pilotstudie (siehe oben) konnte mit Hilfe der Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und

Epidemiologie (IMBIE) der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. Max P. Baur) die notwendige Fallzahl für die vorgesehene Datenerfassung bestimmt werden. Die Untersuchung sollte mindestens 40 Patienten einschließen, je zur Hälfte auf eine Kontroll- und eine LS-Gruppe verteilt, um eine statistisch haltbare Aussage zu ermöglichen.

Für die Durchführung der prospektiven Untersuchung wurde aufgrund der Häufigkeit von LS-Patienten in der vorgeschalteten retrospektiven Patientenbetrachtung (siehe oben) ein Zeitraum von mindestens 18 Monate veranschlagt. Die Patienten wurden zwischen September 2007 und Juni 2009 befragt. Die komplette Datenerhebung führte zu 97 Patienten. Hiervon gehörten 50 Jungen in das Probenkollektiv, d.h. Jungen mit gleichzeitigem Auftreten von Phimose und LS. 47 Patienten bildeten die Kontrollgruppe, Jungen mit Phimose aus anderen Ursachen.

Um eine valide Aussage treffen zu können, müssen alle statistischen Verfahren mit unabhängigen Daten durchgeführt werden. Bei der Rekrutierung der Patienten ergab sich folgende Situation: In der Patientenbefragung befanden sich fünf Geschwisterpaare (GP), davon drei Zwillingspaare (ZP). Wären jetzt jeweils beide Partner der verwandten Paare in die Studie aufgenommen worden, so könnten die gewonnenen Daten (u.a. Antworten auf die gestellten Fragen) nicht mehr als unabhängig angesehen werden. Mit Hilfe eines Computerprogramms in SAS 9.1 wurde jeweils ein Teil dieser Paare zufällig entfernt. Die danach verbliebenen 92 Patienten verteilten sich wie folgt auf die Gruppen: Die LS-Gruppe enthielt 48 Patienten, die Kontrollgruppe 44.

Innerhalb des Fragebogens war es von Seiten der Patienten und der Eltern möglich auch „k.A.“ zu einer bestimmten Frage anzugeben. Diese Zahlenwerte der Spalten „k.A.“ wurden in der statistischen Auswertung nicht mit einbezogen, da sie nicht eindeutig zu einer der anderen Unterteilungen zuzuordnen waren. Auch bei der histologischen Untersuchung des LS wurden einige Kinder der Gruppe „kein Grading“ zugeordnet. Auch diese Angaben konnten keiner weiteren Kategorie zugeordnet werden und wurden ebenfalls von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Für die statistische Auswertung wurden verschiedene Testverfahren eingesetzt. Generell wurde eine 4-Felder-Tafel mittels Chi-Quadrat-Test in Excel 2003 verwendet.

Waren mehr als zwei Variablen vorhanden wurde das Statistikprogramm SAS 9.1 benutzt. Waren die Zahlenwerte in den Tabellen zu niedrig, wurde mit dem exakten Fischer-Test gerechnet. Zusätzlich wurde in einigen Fällen der t-Test verwendet.

In der aktuellen Literatur wird davor gewarnt, bei wissenschaftlichen Untersuchungen die Datensätze multiplen Testen zu unterziehen und insbesondere die dadurch entstehende „p-Wert-Flut“ kritisch betrachtet (Victor et al., 2010). Den dort gegebenen Hinweisen wurde in dieser Dissertation dadurch Rechnung getragen, dass nur ein Hauptziel bzw. eine Hypothese (Zusammenhang zwischen LS und AHD) vorab klar definiert wurde und ebenso das Hauptzielkriterium (Diagnose AHD anhand des Erlanger Atopie-Score). Alle erfassten Daten wurden konsequent nur in dieser Hinsicht statistisch getestet.

## **2.6 Patientenherkunft**

Die ambulant operierende kinderchirurgische Praxis verfügt über einen Einzugsbereich von ca. 50 km um Bonn herum. Üblicherweise werden die Jungen von den Kinder- und Hausärzten mit der meist im Rahmen der U8 bzw. U9 gestellten Diagnose Phimose zugewiesen. Relativ wenige Patienten fallen vorher durch Komplikationen wie Balanitiden und Ballonierung auf. Normalerweise wird zunächst ein konservativer Therapieversuch der Phimose durchgeführt, der in einem relevanten Anteil auch erfolgreich verläuft. Erst bei persistierender Symptomatik werden mit den Eltern die operativen Möglichkeiten unter Berücksichtigung des Alters der Kinder erörtert. Die Art der Circumcision, d.h. Teil- oder Vollbeschneidung, wird dabei festgelegt und die Patienten und ihre Eltern werden über mögliche Risiken und Probleme der Operation aufgeklärt.

Alle in der Datenerhebung erfassten Jungen stellten sich mit ihren Familien in der Praxis wegen einer Phimose vor. Diese Patienten und deren Eltern wurden von den Kinderchirurgen in der Praxis anamnestisch befragt und über die Erkrankung Phimose aufgeklärt. Eine körperliche Untersuchung der Patienten durch die Kinderchirurgen fand zusätzlich statt. Zusammen mit den Eltern wurde nach Erhebung aller wichtigen Informationen eine Entscheidung über eine Operation gefällt.

Alle Jungen, die an dieser Datenerhebung teilgenommen haben, wurden einer Circumcision unterzogen. Die von mir durchgeführte Befragung der Jungen und ihrer Eltern hatte weder Einfluss auf ihre Behandlung, noch auf die Therapie oder sonstige Vorgehensweisen.

### **2.6.1 Ausschlusskriterien**

Patienten (vornehmlich Muslime), bei denen ein nicht medizinisch begründetes Interesse an einer Beschneidung nicht ausgeschlossen werden konnte, sowie die Gruppe der reinen rituellen Beschneidungen, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, um nicht näher definierbare Störeinflüsse zu vermeiden.

### **Fehlendes Einverständnis**

Die Aufklärung der Patienten und deren Eltern erfolgte sowohl schriftlich als auch mündlich. Wenn die minderjährigen Jungen mitteilten, dass sie nicht befragt und untersucht werden wollten, wurden sie aus der Datenerhebung ausgeschlossen. Eine fehlende, d.h. nicht vollständig ausgefüllte Einverständniserklärung von Seiten der Eltern führte ebenfalls zum Ausschluss von der Datenerhebung.

### **Inkompletter Datensatz**

In die Datenerhebung wurden nur komplett ausgefüllte Fragebögen eingeschlossen. Die Befragung des Patienten und dessen Eltern, die körperliche Untersuchung sowie das Ergebnis der histologischen Auswertung mussten vollständig vorliegen.

### **2.6.2 Lichen sclerosus-Gruppe**

In aller Regel wurde die Diagnose eines LS klinisch gestellt. Auf einen konservativen Therapieversuch wurde dann verzichtet und zeitnah die operative Versorgung durch eine vollständige Beschneidung angestrebt. Das Präputium wurde histologisch untersucht. Bei Bestätigung der Diagnose wurde den Eltern der modifizierte Fragebogen ausgeteilt und bei Zustimmung aller Beteiligten während einer der folgenden Kontrolluntersuchungen die Haut untersucht.

### **2.6.3 Kontrollgruppe**

Patienten, die eine Phimose aus anderen Ursachen außer dem LS hatten, wurden ebenfalls von den Kinderchirurgen untersucht. Bei diesen Jungen fand sich kein klinischer Anhalt für einen LS. Bei diesen Patienten wurde zuerst meist vorrangig ein konservativer Therapieversuch mit fetthaltigen Cremes durchgeführt. Führte die konservative Therapie nicht zum Erfolg, wurde auch hier die operative Versorgung angestrebt. Alle in der Datenerhebung eingeschlossenen Patienten der Kontrollgruppe waren circumzidiert.

## **2.7 Patientenrekrutierung**

### **2.7.1 Patientenrekrutierung allgemein**

Die Einordnung der befragten Patienten in die LS- und die Kontrollgruppe wurde mit dem Ziel durchgeführt, am Ende der Datenerhebung feststellen zu können, wie häufig die AHD in diesen beiden Gruppen vorkommt.

In die Datenerhebung wurden nur Kaukasier eingeschlossen, um ein klar begrenztes Kollektiv zu schaffen und somit die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen. Zudem bezieht sich auch die Mehrzahl der in der Literatur vorfindlichen Studien auf Kaukasier. Jungen mit Phimose, deren Circumcision aufgrund religiöser Gründe durchgeführt wurde, wurden aus der Datenerhebung ausgeschlossen.

### **2.7.2 Lichen sclerosus-Gruppe**

Im LS-Kollektiv sind die Jungen eingeschlossen, die wegen einer Phimose und zusätzlich einem - postoperativ - histologisch belegten LS in der Praxis operativ behandelt wurden. Diese Patienten wurden aufgrund der geringen Fallzahl zwischen September 2007 und Juni 2009 konsekutiv in die Studie aufgenommen und mit dem oben genannten modifizierten Fragebogen dokumentiert. Die Befragung erfolgte nur nach intensiver Aufklärung und schriftlicher Zustimmung.

### **2.7.3 Kontrollgruppe**

Zur Kontrollgruppe zählen Jungen, die wegen einer Phimose circumzidiert wurden und bei denen präoperativ wie auch postoperativ kein LS diagnostiziert worden war. Diese

Patienten überwiegen zahlenmäßig deutlich die der LS-Gruppe. Die Erhebung der Daten dieser Patienten wurde deshalb nach folgendem Schema durchgeführt, um eine zufällige Auswahl sicherzustellen: An jedem dritten Mittwoch im Monat wurden die dann anwesenden Patienten und deren Eltern mit Hilfe des neuentwickelten modifizierten Fragebogen interviewt. Die Befragung erfolgte nur nach intensiver Aufklärung und ausdrücklicher, schriftlicher Zustimmung. Die zu diesen Terminen jeweils drei bis vier Patienten wurden nicht zu diesem Zweck, sondern im normalen Verlauf der ärztlichen Behandlung einbestellt und wurden dementsprechend zufällig ausgewählt befragt, da die Terminvergabe für eine elektive Circumcision von mehreren Faktoren wie z.B. dem Zeitplan der Eltern abhängig war. Somit wurde kein Einfluss auf die Rekrutierung des Kontrollkollektives genommen.

## **2.8 Histologische Auswertung**

Nach durchgeführter Circumcision wurden die Hautproben aller Patienten der LS-Gruppe histologisch bewertet. Innerhalb der Kontrollgruppe konnte ein Großteil der Hautproben ebenfalls histologisch untersucht werden, wenn sich intraoperativ ein klinischer Verdacht auf einen LS ergab. Bestätigte sich dann der Verdacht auf LS wurden auch diese Patienten – nach Aufklärung und ausdrücklicher Zustimmung - dem LS-Kollektiv zugeführt.

Die histologische Begutachtung der Patientenproben wurde von der Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Dr. med. R. Nikorowitsch und Dr. med. D. Kindermann, Prinz-Albert-Str. 26, 53113 Bonn durchgeführt. Mit der Beurteilung der Patientenproben waren alternativ einer der beiden Pathologen befasst.

Histologisch untersucht wurden die operativ entfernten Teile des Präputiums.

Die histologische Beurteilung der Präparate sollte zur klaren Zuordnung in die Kategorien „LS ja“ oder „LS nein“ führen. Bei allen 48 Patienten der LS-Gruppe gelang dies: Ein bestehender LS wurde histologisch bestätigt. Bei 31 dieser 48 Patienten nahmen die Pathologen standardmäßig eine weitergehend semiquantitative Differenzierung der LS-Anzeichen in „ausgeprägt“, „mittel-“ oder „geringgradig“ vor. Hierbei bezeichnet „ausgeprägt“ auf histologischer Ebene den Grad 3: Sehr dichtes

entzündliches lymphoides Infiltrat mit lichenoidem (epidermotropem) Muster, sehr breitem subepidermalem korialem Sklerosesaum und fortgeschrittener epidermaler Atrophie. Unter „mittelgradig“ wurde Grad 2 verstanden: Mäßig dichtes entzündliches lymphoides Infiltrat mit lichenoidem (epidermotropem) Muster, mäßig breitem subepidermalem korialem Sklerosesaum und geringer epidermaler Atrophie. In die Gruppe „geringgradiger“ LS wurden Patienten eingeordnet, die Grad 1 oder lichenoider Form aufwiesen: Wenig dichtes entzündliches lymphoides Infiltrat mit lichenoidem (epidermotropem) Muster, geringem subepidermalem korialem Sklerosesaum bei fehlender epidermaler Atrophie. Bei vier LS-Fällen wich die histologische Beschreibung von der oben verwendeten Nomenklatur ab. Bei zwei Fällen, davon wurde eine „lichenoider Veränderung“ gesehen, bei den anderen zwei Patienten wurde eine „chronische, leicht fibrosierende Entzündung mit lymphozytärem Epidermotropismus“ befundet. Diese vier Fälle konnten aber alle dem Grad 1 zugeordnet werden. Somit wiesen alle Patienten des Probenkollektives tatsächlich einen LS, wenn auch unterschiedlichen Ausmaßes, auf.

Das Material für die nachfolgend abgebildeten histologischen Schnitte entstammte der kinderchirurgischen Praxis Becker/Farwick-Bürfent (Bonn). Die Darstellung erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung in der Gemeinschaftspraxis für Pathologie Kindermann/Nikorowitsch (Bonn) und wurde freundlicherweise für diese Dissertation zur Verfügung gestellt.

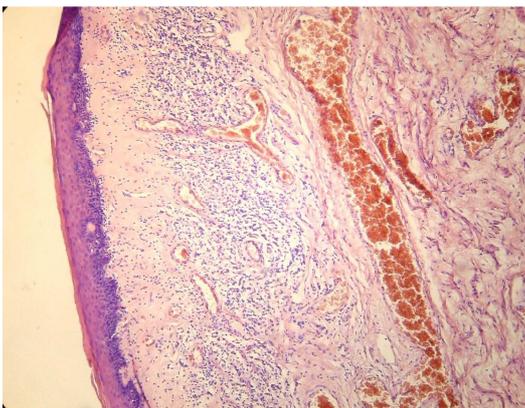


Abbildung 6: Ausgeprägter LS 20 - fach Vergrößerung; breite Sklerosezone, bandförmiges dichtes lymphoides Infiltrat, sichtbare Hyperämie; HE-Färbung

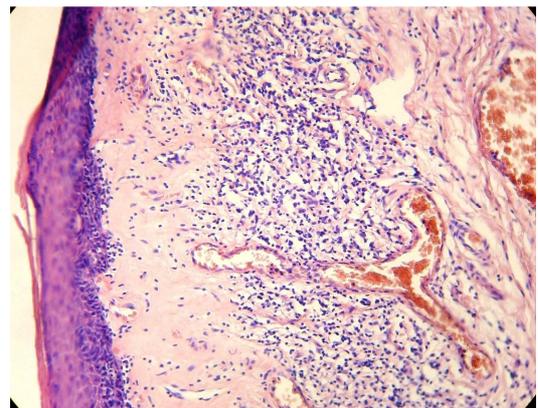


Abbildung 7: Ausgeprägter LS 40 - fach Vergrößerung; Atrophie der Epidermis, hochgradige Sklerose, deutliche Vasculitis; HE-Färbung

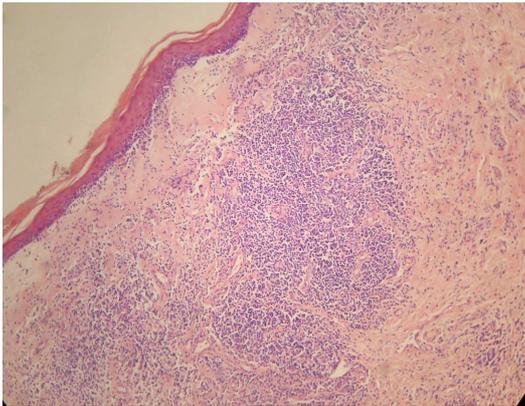


Abbildung 8: Mittelgradiger LS 10-fach Vergrößerung; HE-Färbung

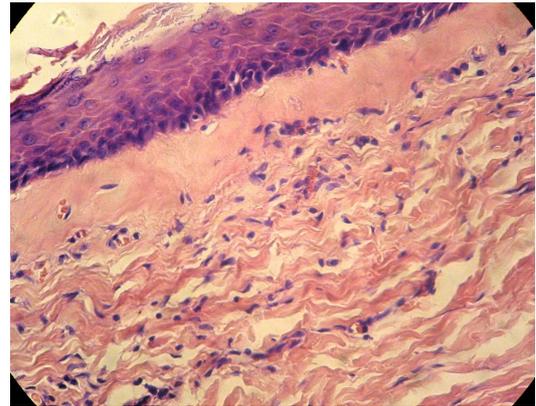


Abbildung 9: Mittelgradiger LS 40-fach Vergrößerung; mäßige Sklerosezone, mäßiges lymphoides Infiltrat; HE-Färbung

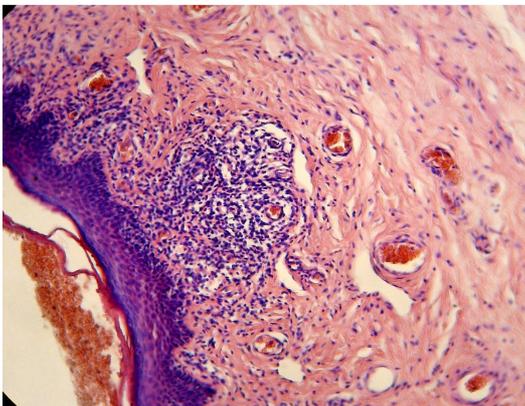


Abbildung 10: Geringgradiger LS 20-fach Vergrößerung; herdförmige Lymphozyteninfiltrate, intakte Reteleisten, normaler Epidermisaufbau; HE-Färbung

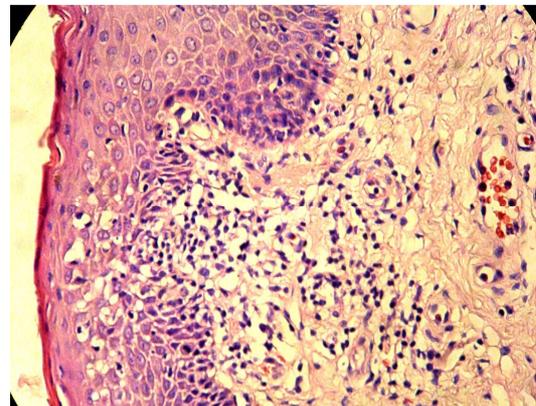


Abbildung 11: Geringgradiger LS 40-fach Vergrößerung; gering verbreiterte Basalmembran, keine Vasculitis, unbeeinflusste Blutgefäße, HE-Färbung

## 2.9 Auswertung des Fragebogens

Aus dem Fragebogen wurde der Atopie-Score nach Anleitung der Erlanger Atopiekriterien berechnet. Dazu wurden die im Laufe der Befragung und Begutachtung erhobenen Punkte aufsummiert. Die Punkte wurden mit Hilfe der im Fragebogen vorgegebenen Systematik für bestimmte Antworten oder Befunde zugeteilt. Ist beispielsweise die Haut der Jungen sehr trocken, so wird dies mit drei Punkten bewertet, vermehrter Milchschorf z.B. erhält einen Punkt (siehe modifizierter Fragebogen im Anhang 6.3, Seite 100). Die so erhaltene Endzahl (individuelle Atopie-Punkte) wurde mit der Liste zur „Beurteilung der aufsummierten Atopie-Punkte“ (siehe

Tabelle 3) verglichen. Damit wurden die Patienten nun den Kategorien „Keine atopische Hautdiathese“ bis „Atopische Hautdiathese“ zugewiesen.

<b>Atopie-Punkte</b>	<b>% Anteil an AE</b>	<b>Beurteilung</b>
0 – 3	0	Keine atopische Hautdiathese
4 – 7	5	Atopische Hautdiathese unwahrscheinlich
8 – 9	34	Atopische Hautdiathese unklar
10 – 14	78	Atopische Hautdiathese
15 – 19	97	Atopische Hautdiathese
Über 20	100	Atopische Hautdiathese

Tabelle 3: Beurteilungsschema der aussummierten Atopie-Punkte

Laborwerte der in die Studie aufgenommenen Jungen flossen nicht in den Atopie-Score ein.

## **2.10 Einverständnis der Eltern und Patienten**

Das vollständige Einverständnis des Patienten und dessen Eltern war Voraussetzung für die Einbeziehung in die Datenerhebung. Die Patienten und deren Eltern wurden zuerst mündlich über die Studie informiert. Danach erfolgte zudem eine schriftliche Aufklärung und das Einverständnis der Eltern wurde ebenfalls schriftlich festgehalten. Da alle Jungen der Studie noch nicht volljährig waren, galt die schriftliche Einverständniserklärung der Eltern. Eine schriftliche Einverständniserklärung von Kleinkindern, Schulkindern und Jugendlichen konnte darüber hinaus ausgefüllt werden. Die Patienten und deren Eltern wurden aufgeklärt, dass die Datenerhebung anonym ist, dass die Teilnahme an der Befragung auf freiwilliger Basis geschehe und eine Nichtteilnahme keine negativen Konsequenzen auf die weitere Behandlung des Patienten habe. Die mündliche Aufklärung erfolgte kindgerecht und ließ genug Zeit für Rückfragen. Zudem konnte jederzeit ein Kinderchirurg der Praxis bei speziellen Rückfragen hinzugezogen werden. Jede vollständig ausgefüllte Einverständniserklärung

wurde von Dr. Becker gegengezeichnet. Eine Kopie der Einwilligungserklärung wurde den Patienten und deren Eltern ausgehändigt.

## **2.11 Komplette Auswertungen**

Bei den Patienten, die in die Befragung eingeschlossen wurden, beinhaltete die Datenerhebung die schriftliche Einverständniserklärung der Eltern, den vollständig ausgefüllten Fragebogen und die Daten aus der Krankenakte wie z.B. das histologische Ergebnis. Ein positiver histologischer Befund, d.h. ein LS-Nachweis, war die Voraussetzung, die Patienten der LS-Gruppe zuzuordnen. Eine negative Histologie war Einschlusskriterium für die Patienten der Kontrollgruppe.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtauswertung

Im abschließenden Teil des modifizierten Fragebogens wurden alle Ergebnisse zusammengetragen. Unter „Punkt 4 - Beurteilung der aufsummierten Atopie-Punkte“ des modifizierten Fragebogens ermöglichten die aufsummierten Punkte die Einordnung in die verschiedenen AHD-Klassifikationsstufen.

Aus den Angaben unter „Punkt 5 - Auswertung“ des modifizierten Fragebogens wurden die nun folgenden Übersichten (3.1.1 bis 3.1.2) erstellt.

##### 3.1.1 Atopische Hautdiathese und Lichen sclerosus

„Keine AHD“ hatten die befragten Jungen, wenn sie zwischen 0 - 3 Punktwerte im modifizierten Fragebogen erhalten hatten. Punktwerte zwischen 4 - 7 bedeuteten „AHD unwahrscheinlich“ (AHD unw.). Zur Kategorie „unklare AHD“ wurden die Patienten gezählt, für die Punktwerte von 8 - 9 errechnet worden waren. Eine „AHD“ lag vor, wenn die Patienten im Fragebogen einen Punktwert von > 9 erhalten hatten.

Diese individuelle Einstufung jedes Patienten wurde nun abschließend mit seinem individuellen Befund „LS - ja oder nein“ abgeglichen. Unter „n“ werden alle Patienten der LS- bzw. der Kontrollgruppe aufgeführt.

**AHD und LS-bedingte Phimose**

	<b>AHD</b>	<b>AHD unklar</b>	<b>AHD unw.</b>	<b>Keine AHD</b>	<b>n</b>
<b>LS-Gruppe</b>	12	07	14	15	48
<b>Kontroll- gruppe</b>	03	01	14	26	44

Tabelle 4: AHD und LS-bedingte Phimose,  $p = 0,0047$ ,

Als Ergebnis zeigt sich, dass Jungen mit LS-bedingter Phimose unzufällig häufiger an einer AHD leiden als Jungen, deren Phimose aus anderen Ursachen entstand ( $p = 0,0047$ ).

Stellt man nur die Jungen mit AHD (Punktwert  $> 9$ ) den Jungen aus allen anderen Kategorien (Punktwert  $< 10$ ) gegenüber, zeigt sich ebenfalls dieses signifikante Ergebnis ( $p = 0,018$ ) (siehe Abbildung Nr. 12).

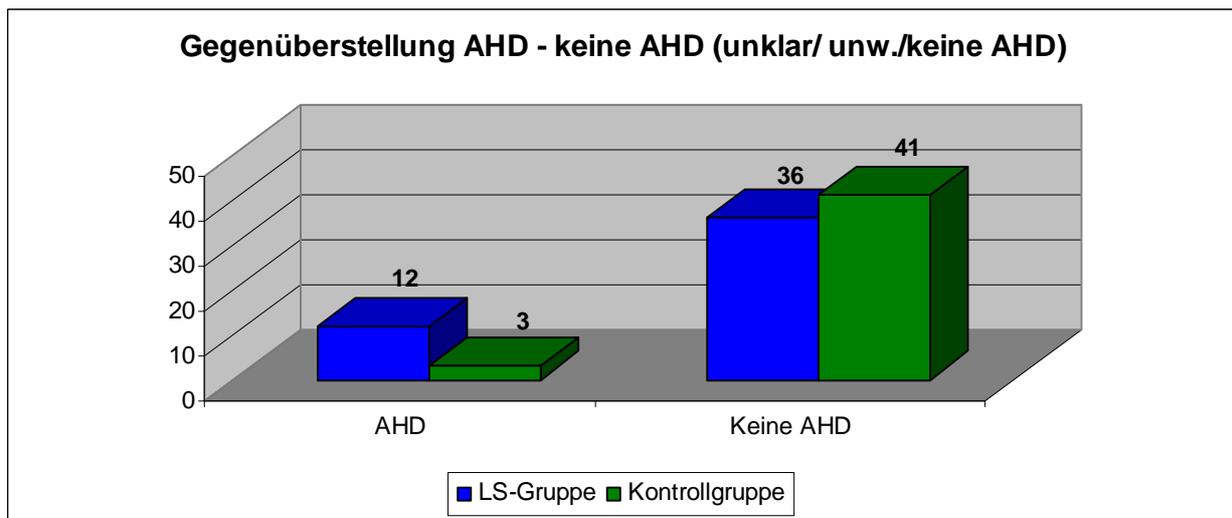


Abbildung 12: Gegenüberstellung AHD - keine AHD und LS,  $p = 0,018$  (siehe Tabelle 29 im Anhang 6.5)

### 3.1.2 Atopische Dermatitis und Atopische Hautdiathese

13 der 92 befragten Jungen gaben im ersten Teil des Fragebogens an, an einer AD zu leiden (siehe Abschnitt 3.5.4). Nur bei 10 dieser 13 Patienten war die Diagnose durch einen Arzt bestätigt worden. In den anderen drei Fällen war dasselbe Krankheitsbild schon bei Geschwistern oder Elternteilen innerhalb der Familie aufgetreten und therapiert worden, so dass diese Familien für die Diagnosestellung bei ihren Kindern keinen Arzt aufsuchten.

Von den 10 durch einen Arzt bestätigten Neurodermitikern wurden nach der Auswertung des Fragebogens acht in die Kategorie „AHD“ eingestuft, von diesen litten sechs (75%) an einer LS-bedingten Phimose. Die restlichen zwei Patienten waren auf die Kategorien

„AHD unklar“ und „keine AHD“ verteilt. Hier konnte nur in der Gruppe „keine AHD“ eine LS-bedingte Phimose bestätigt werden.

Die restlichen 82 Patienten gaben an, nicht an einer durch einen Arzt bestätigten AD zu leiden. Bei sieben (8,5%) von ihnen wurde im Verlauf der Befragung und der Auswertung des modifizierten Fragebogens anhand der Aufsummierung der Punkte dennoch eine AHD festgestellt. Von diesen sieben durch den Fragebogen erkannten Atopikern litten sechs (85,7%) gleichzeitig an einer LS-bedingten Phimose. 40 dieser 82 Patienten (48,8%) wurden in die Kategorie „keine AHD“ eingeteilt. Von diesen 40 Jungen waren 14 (35%) an einer LS-bedingten Phimose erkrankt.

Eine Zusammenschau dieser Verhältnisse bietet die nachfolgende Abbildung.

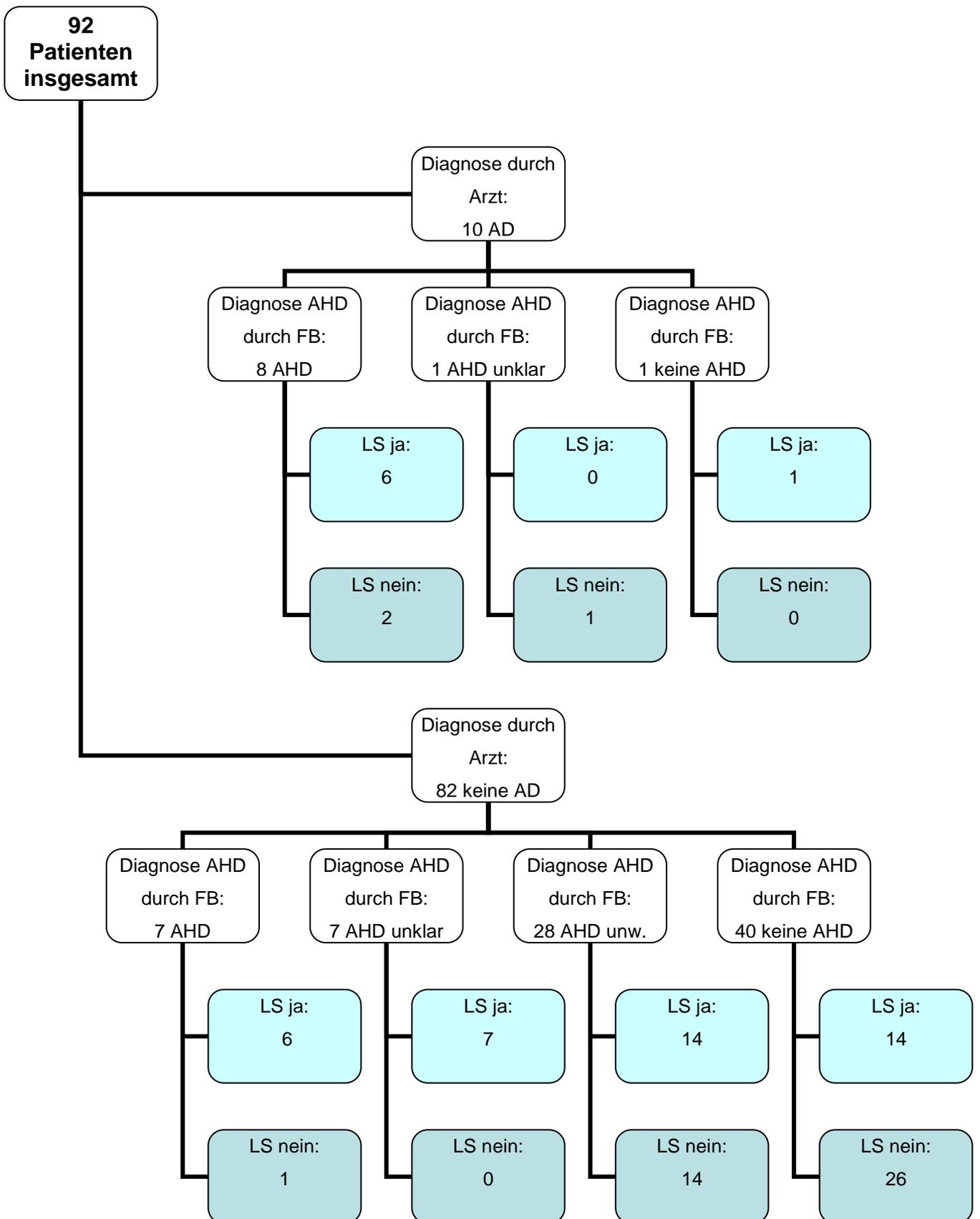


Abbildung 13: Abbildung zum Zusammenhang AHD/AD und LS, FB = Fragebogen

### Zusammenhang ärztliche Diagnose einer AD und Diagnose AHD laut Atopie-Score

	AD	durch Score bestätigte AHD
AD (durch Arzt)	10	08
Keine AD Diagnose	82	07

Tabelle 5: Zusammenhang ärztliche Diagnose einer AD und Diagnose AHD laut Atopie-Score

Der Zusammenhang zwischen AHD und AD ist eindeutig ( $p < 0,001$ , Chiquadrat-Test).

## 3.2 Vergleich der beiden Gruppen

### 3.2.1 Alter der Kinder

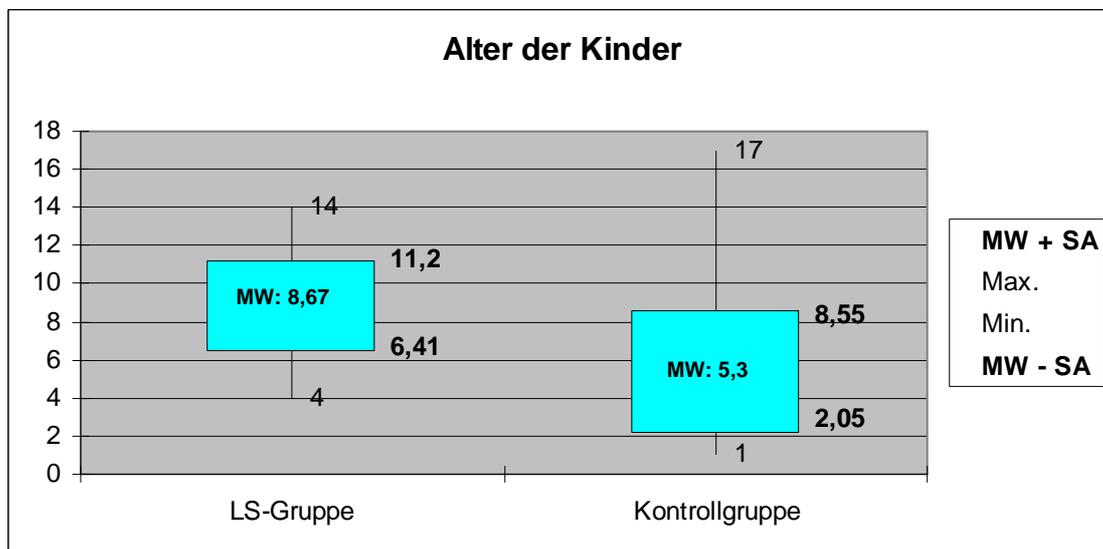


Abbildung 14: Alter der Jungen am Tag der Befragung, jeweils zu vollen Jahren auf- oder abgerundet (siehe Tabelle 30 im Anhang 6.5); MW = Mittelwert; SA = Standardabweichung

Die Anzahl der in die Studie aufgenommenen und befragten Jungen beträgt innerhalb der LS-Gruppe 48 und innerhalb der Kontrollgruppe 44 Jungen. Der Altersunterschied der beiden Gruppen ist hochsignifikant ( $< 0,0001$ ; t-Test).

### 3.2.2 Haar und Augenfarbe der untersuchten Jungen

Es wurde zusätzlich zu den eigentlichen Stigmata der AHD auch noch die Haar- und Augenfarbe der untersuchten Jungen vermerkt, um die Hypothese abzuklären, ob Patienten mit einer AHD vermehrt blauäugig und blond seien.

#### 3.2.2.1 Haarfarbe

Da die Haarfarbe ein sehr variables Merkmal ist und die Beurteilung vom individuellen Empfinden abhängig sein kann, mussten alle befragten und in die Studie eingeschlossenen Patienten nach gleichen Kriterien beurteilt werden. Hierzu wurde eine Farbtafel für natürliche Haartöne herangezogen. (Quelle: Hairfor2 – Haarfarben; im Anhang 6.4, Seite 116)

#### Haarfarbe

	Blond	Andere	n
LS-Gruppe	31	17	48
Kontrollgruppe	31	13	44

Tabelle 6: Haarfarbe der untersuchten Jungen und LS

Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant ( $p = 0,55$ ; Chiquadrat-Test). Anhand der Patientenkollektive kann nicht bestätigt werden, dass Kinder mit LS und dadurch bedingter Phimose häufiger blond sind.

#### 3.2.2.2 Augenfarbe

#### Augenfarbe

	Blau	Andere	n
LS-Gruppe	31	17	48
Kontrollgruppe	20	24	44

Tabelle 7: Augenfarbe der untersuchten Jungen und LS

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht signifikant ( $p = 0,07$ ; Chiquadrat-Test). Anhand der Patientenkollektive zeigt sich eine Tendenz, wonach Kinder mit LS-bedingter Phimose häufiger blauäugig sein könnten. Um eine sichere Aussage treffen zu können, bedürfte es aber größerer Untersuchungsgruppen.

### 3.2.2.3 Verteilung der Haarfarbe innerhalb der Patienten mit einer Atopischen Hautdiathese

Insgesamt gab es bei den untersuchten 92 Jungen 56, die entweder in die Kategorien „AHD“ oder „keine AHD“ eingeordnet wurden. Die restlichen 36 Jungen wurden den mittleren Kategorien „AHD unklar“ und „AHD unwahrscheinlich“ zugewiesen. In der nachfolgenden Tabelle werden nur die Jungen einander gegenübergestellt, die eine eindeutige „AHD“ (Punktwerte  $>9$ ) oder eindeutig „keine AHD“ (Punktwerte von 0-3) hatten.

#### Haarfarbe bei Patienten mit AHD

	Blond	Andere	n
AHD	11	04	15
Keine AHD	27	14	41

Tabelle 8: Anzahl der Jungen mit einer AHD und Haarfarbe blond

Es kann anhand dieser Untersuchungskollektive kein signifikanter Zusammenhang zwischen AHD und der Haarfarbe blond bei Patienten mit einer Phimose festgestellt werden ( $p = 0,60$ ).

### 3.2.2.4 Verteilung der Augenfarbe innerhalb Patienten mit Atopischer Dermatitis

#### Augenfarbe bei Patienten mit AD

	Blau	Andere	n
AHD	09	06	15
Keine AHD	21	20	41

Tabelle 9: Anzahl der Jungen mit einer AHD und blauen Augen

Auch hier ist anhand der Untersuchungskollektive kein signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Patienten mit AD und der Augenfarbe blau zu erkennen ( $p = 0,56$ ).

### 3.3 Primäre - Sekundäre Phimose

#### 3.3.1 Art der Phimose

Bei der Anamnese wurde festgestellt, ob es sich bei der bestehenden Phimose um eine primäre oder um eine sekundäre Form handelte. Wenn eine sekundäre Phimose vorlag, wurde zusätzlich ermittelt, seit wann diese bestand und ob es möglicherweise einen Auslöser wie z.B. Einrisse des Präputiums gab. Dargestellt wird in der nachfolgenden Abbildung die Verteilung der primären (55) bzw. der sekundären (37) Phimosen auf die beiden Patientengruppen.

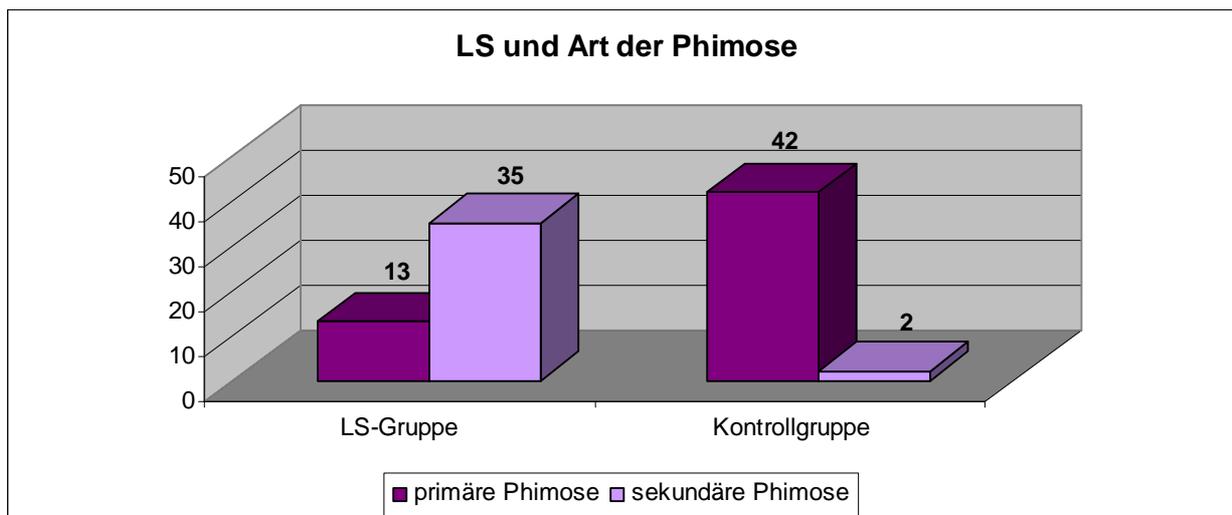


Abbildung 15: LS und Art der Phimose (siehe Tabelle 31 im Anhang 6.5)

Innerhalb der Patienten mit LS kam die sekundäre Phimose in 35 von 48 Fällen (72,9%) vor. Ein Patient mit LS hat in fast  $\frac{3}{4}$  der Fälle gleichzeitig auch eine sekundäre Phimose ( $p < 0,001$ ). Aber LS tritt demzufolge in mehr als einem Viertel der Fälle nicht auf dem Boden einer sekundären Phimose auf.

Primäre Phimosen bilden den deutlich größeren Anteil (59,8%). Bei ihnen fand sich nur in 23,6% der Fälle ein LS. Von den in nur 40,2% der Fälle auftretenden sekundären Phimosen werden aber 94,6% (35 von 37) in der LS-Gruppe diagnostiziert.

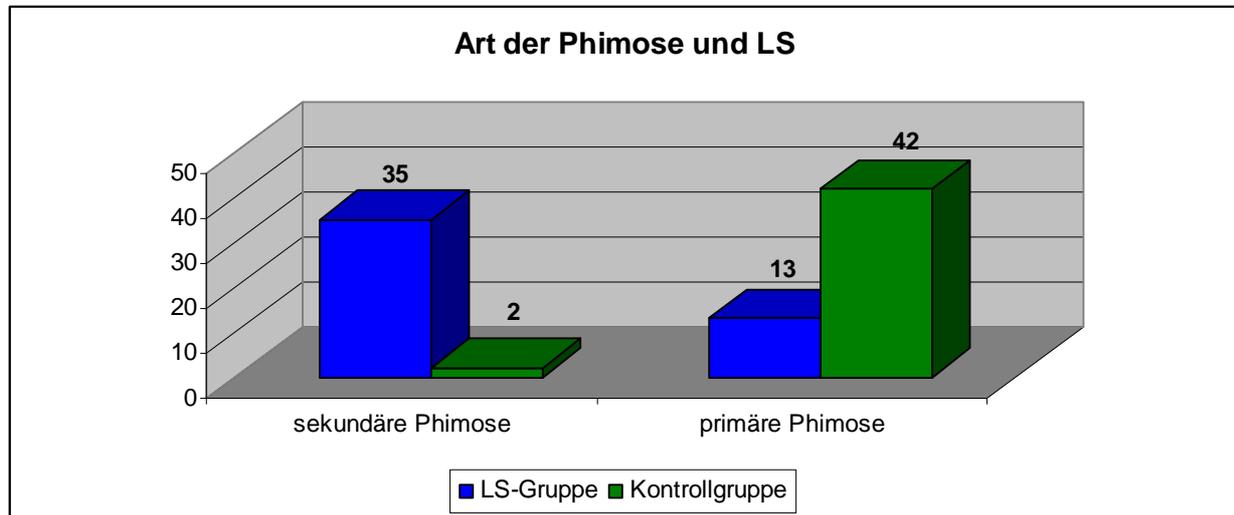


Abbildung 16: Art der Phimose und LS (siehe Tabelle 32 im Anhang 6.5)

Es errechnet sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer sekundären Phimose und einem gleichzeitig bestehenden LS ( $p < 0,001$ ). Ein Patient mit sekundärer Phimose leidet fast immer gleichzeitig an einem LS.

Die Angaben zum Zeitraum, innerhalb dessen sich die sekundäre Phimose entwickelt habe, reichten von wenigen Tagen und Wochen bis hin zu Jahren. Teilweise konnten sich die befragten Jungen oder deren Eltern noch an ein auslösendes Ereignis erinnern. Diese Daten wurden unter dem Punkt „Zusätzlichen Informationen“ im modifizierten Fragebogen unter Punkt 3.4 vermerkt und werden in dieser Arbeit unter Punkt 3.6.4.1 detaillierter betrachtet.

### 3.3.2 Alter der Kinder mit primärer oder sekundärer Phimose

Untersucht wurde des Weiteren das altersabhängige Auftreten der beiden Phimosearten.

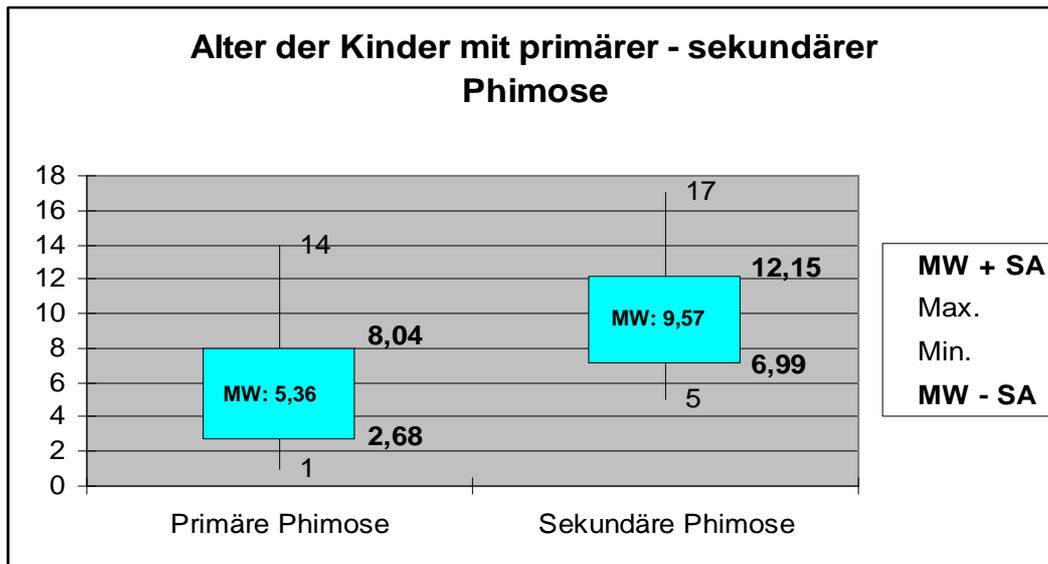


Abbildung 17: Alter der Jungen mit primärer oder sekundärer Phimose (siehe Tabelle 33 im Anhang 6.5)

Die Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich des Alters nicht rein zufällig, Jungen mit sekundärer Phimose sind hochsignifikant älter als diejenigen mit primärer Phimose ( $p < 0,0001$ ; t-Test). Dies erschließt sich logisch aus der Definition einer sekundären Phimose, da sie zur Entwicklung einen längeren Zeitraum benötigt.

### 3.4 Familienanamnese

#### 3.4.1 Auftreten von Phimosen innerhalb der Familie

Die Patienten und deren Eltern wurden befragt, ob innerhalb der Familie eine weitere Phimose aufgetreten sei. Dadurch sollte sich abschätzen lassen, ob eine Phimose (generell oder durch LS verursacht) eventuell einen genetischen Hintergrund hat. Nur die zu Verwandten ersten Grades der Patienten (Eltern und Geschwister) erhaltenen Angaben werden in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

**Vorkommen von Phimosen innerhalb der Familie**

	Ja	Nein	k.A.
LS-Gruppe	23	22	03
Kontrollgruppe	25	19	00

Tabelle 10: Vorkommen von Phimosen innerhalb der Familie

Die Befragung aller Untersuchten aus LS- und Kontrollgruppe sowie ihrer Eltern erbrachte keine Hinweise für ein gehäuftes Auftreten von Phimosen innerhalb der Verwandtschaft ersten Grades von Jungen mit einer Phimose ( $p = 0,59$ ). Dennoch gab es einen interessanten Einzelbefund innerhalb der Kontrollgruppe: Hier trat eine Phimose bei vier Männern höherer Verwandtschaftsgrade mütterlicherseits auf.

### 3.4.2 Atopische Familienanamnese

Bei den hier abgefragten Erkrankungen innerhalb der Familie wurden nur die Verwandten ersten Grades der Jungen berücksichtigt.

#### Vorkommen von atopischen Erkrankungen innerhalb der Familie

	LS-Gruppe		Kontrollgruppe		k.A.
	Ja	Nein	Ja	Nein	
Ekzeme	17	31	13	31	-
Rhinitis / Asthma	27	21	24	20	-
Allergien	21	27	18	26	-

Tabelle 11: Vorkommen von atopischen Erkrankungen innerhalb der Familie/Verwandten ersten Grades

Die Auswertung ergibt für das Auftreten eines „Ekzems“ innerhalb der Familien der Kinder mit Phimose keine Signifikanz ( $p = 0,55$ ). Das Gleiche gilt für „Rhinitis/Asthma“ und „Allergien“ ( $p = 0,87$  bzw.  $0,78$ ). Eine exaktere Aussage zum Auftreten bzw. der Art der Allergien lässt sich nicht führen, da das Spektrum der Antworten sehr weit gefasst war. So wurden z.B. Allergien gegen Haselnüsse, Hausstaub, Gräser und Pollen genannt.

## 3.5 Kinderanamnese

### 3.5.1 Atopische Eigenanamnese der befragten Jungen

Hier steht die atopische Eigenanamnese aller befragten Jungen im Vordergrund: Leidet der Patient nach eigener Auskunft selber an einer der unten aufgelisteten atopischen Stigmata.

### Vorkommen von Erkrankungen des atopischen Formenkreises bei den Patienten

	LS-Gruppe		Kontrollgruppe		p =
	Ja	Nein	Ja	Nein	
AD	09	39	04	40	0,18
Rhinitis / Konjunktivitis	11	37	04	40	0,07
Asthma	05	43	01	43	0,11

Tabelle 12: Vorkommen von Erkrankungen des atopischen Formenkreises bei den Patienten

Aus den Patientenangaben allein lässt sich keine Signifikanz für ein gehäuftes Vorliegen von Erkrankungen des atopischen Formenkreises bei Patienten mit LS-bedingter Phimose aufzeigen. Eventuell könnte sich dies bei Befragung eines größeren Patientenkollektivs anders darstellen.

### 3.5.2 Hinweise auf eine Atopische Hautdiathese: Kinderanamnese

Die Eltern und Kinder wurden zum Befinden und zu speziellen Unverträglichkeiten befragt. Die erhaltenen Antworten werden in folgender Ergebnistabelle aufgeführt.

#### Hinweise auf eine AHD bei den Patienten I

	LS-Gruppe		Kontrollgruppe		k.A.
	Ja	Nein	Ja	Nein	
Milchschorf	23	25	12	32	-
Juckreiz	14	34	08	36	-
Textilunver- träglichkeit	02	42	02	42	04
Metallunver- träglichkeit	02	34	00	33	23
NM-unver- träglichkeit	07	39	05	39	02
Photophobia	09	39	03	41	-

Tabelle 13: Hinweise auf eine AHD bei den befragten Patienten, NM = Nahrungsmittel

Die Jungen der LS-Gruppe litten im Säuglingsalter vermehrt unter Milchschorf ( $p = 0,04$ ; Chiquadrat-Test). Für alle anderen abgefragten Parameter konnte kein signifikanter Zusammenhang zu LS erwiesen werden.

### 3.5.3 Hinweise auf eine Atopische Hautdiathese: Atopische Minimalformen

In diesem Abschnitt wurden Fragen zur Beschaffenheit der Haut der Patienten bearbeitet.

#### Hinweise auf eine AHD bei den Patienten II

	LS-Gruppe		Kontrollgruppe		k.A.
	Ja	Nein	Ja	Nein	
Xerosis	19	29	10	34	-
Ohrhagaden /-ekzem	07	41	04	40	-
Dyshidrose	02	46	01	43	-
Pityriasis alba	08	40	05	39	-
Winterfuß	02	45	00	44	01
Brustwarzen- ekzem	02	46	00	44	-
Perlèche	03	44	02	42	01

Tabelle 14: Hinweise auf eine AHD: Atopische Minimalformen

Zusammenfassend ist zu sagen, dass zu allen in diesem Abschnitt in die Studie aufgenommenen und ausgewerteten Angaben keine Signifikanzen darzustellen sind. Auf dieser Basis lässt sich kein Zusammenhang zwischen diesen Krankheitssymptomen und LS bei Jungen mit Phimose herstellen.

### 3.5.4 Anamnese einer schon bestehenden Atopischen Dermatitis

Alle Patienten, die angaben, an einer AD zu leiden (siehe Abschnitt 3.1.2), wurden nach auffälligen Hautveränderungen insbesondere an den für eine AD typischen Stellen

befragt, sowie nach der Häufigkeit der Schübe der AD, wie lange diese dauerten und ob deshalb schon einmal Antibiotika genommen worden waren.

#### Häufigkeit einer ärztlich diagnostizierten AD bei den untersuchten Jungen

	Ja	Nein
LS-Gruppe	09	39
Kontrollgruppe	04	40

Tabelle 15: Häufigkeit einer ärztlich diagnostizierten AD bei den untersuchten Jungen

13 Jungen gaben an, an einer AD zu leiden (siehe Punkt 2 „Fragebogen für Eltern“ des modifizierten Fragebogens), die Mehrzahl davon (neun) litten auch an einem LS. Der Zusammenhang zwischen den typischen Hautveränderungen bei bestehender AD und LS bei Jungen mit Phimose ist anhand dieser Befragung jedoch nicht signifikant ( $p = 0,18$ ).

Bei drei dieser 13 Patienten zeigten sich die Hautveränderungen nicht an den typischen Lokalisationen wie Ellenbeuge und Kniekehle. Bei allen Patienten traten mehrmals Erkrankungsschübe auf, wobei deren Dauer mit Tagen bis Monaten angegeben wurde. Zwei von diesen 13 Jungen hatten schon einmal ein Antibiotikum wegen der Hautveränderungen eingenommen.

Die Befragung der Eltern nach innerhalb der Familie aufgetretenen Fällen von AD zeigte, dass dies bei 30 Patienten der Fall war. Von diesen 30 Patienten gaben nur acht typische Hautveränderungen im Sinne von Ekzemen an, von diesen acht allerdings sieben an den Prädilektionsstellen der AD (Ellenbeuge und Kniekehle).

Insgesamt kam es bei 92 befragten Patienten in nur sechs Fällen zu der Situation, dass sowohl der Patient selber wie auch ein Verwandter ersten Grades eine AD aufwies.

Somit können an dieser Stelle, möglicherweise aufgrund der zu geringen Fallzahl, keine Aussagen dazu gemacht werden, ob eine in der Familie bestehende AD Einfluss auf die Entwicklung einer AD bei einem weiteren Familienmitglied hat.

### 3.6 Klinische Beobachtungen am Patienten

#### 3.6.1 Atopische Stigmata

Unter dem Punkt „Atopische Stigmata“ wurden die Patienten klinisch auf das Vorhandensein der Stigmata untersucht.

#### Atopische Stigmata der LS-Gruppe

LS-Gruppe				
	Nein	Unklar	Mäßig	Stark
Palmare Hyperlinearität	26	04	17	01
Hertoghe Zeichen	29	10	08	01
Dirty neck	45	02	01	00
Doppelte Lidfalte	22	04	20	02
Periorbitale Verschattung	12	05	27	04
Pelzmützenf. Haaransatz	34	09	04	01

Tabelle 16: Atopische Stigmata der LS-Gruppe; pelzmützenf. = pelzmützenförmiger

#### Atopische Stigmata der Kontrollgruppe

Kontrollgruppe				
	Nein	Unklar	Mäßig	Stark
Palmare Hyperlinearität	32	05	07	00
Hertoghe Zeichen	28	08	07	01
Dirty neck	44	00	00	00
Doppelte Lidfalte	29	04	10	01
Periorbitale Verschattung	21	03	20	00
Pelzmützenf. Haaransatz	39	01	04	00

Tabelle 17: Atopische Stigmata der Kontrollgruppe, pelzmützenf. = pelzmützenförmiger

Zusammenfassend zeigt diese Datenerhebung zu den atopischen Stigmata, dass sich nur bei den Zeichen „periorbitale Verschattung“ und „pelzmützenförmiger Haaransatz“ ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu LS-bedingter Phimose darstellen lässt ( $p = 0,05$  bzw.  $p = 0,03$ ; exakter Fischer-Test). Alle anderen atopischen Stigmata treten nicht mit LS-bedingter Phimose verbunden bzw. gehäuft auf. Das Merkmal „Keratosis pilaris“ (an Haarfollikel gebundene, spitzkegelige hautfarbene ggf. auch entzündlich gerötete Hornkegel, v.a. an Oberarm-Streckseiten) wurde in keinem der 97 Patienten beobachtet.

### 3.6.2 Dermales Neurovegetativum

Hier wurde einerseits die unbefallene Haut auf Anzeichen für einen „weißen Dermographismus“ untersucht, zum Anderen wurde auf Anzeichen einer „Akrozyanose“ bei den befragten Jungen geachtet.

#### Dermales Neurovegetativum

	LS-Gruppe		Kontrollgruppe		k.A.
	Ja	Nein	Ja	Nein	
Weißer Dermograph.	07	38	02	29	16
Akrozyanose	04	44	03	41	-

Tabelle 18: Dermales Neurovegetativum, Dermograph. = Dermographismus

Jungen mit LS-bedingter Phimose leiden häufiger an einem „weißen Dermographismus“ als Jungen, deren Phimose andere Ursachen hat ( $p = 0,01$ ). Zum Auftreten einer „Akrozyanose“ ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 1,00$ ).

### 3.6.3 Differenzierte Auswertungen zur Klinik des Lichen sclerosus

#### 3.6.3.1 Ausbreitung und Ausprägung des Lichen sclerosus

War bei einem Patienten ein LS histologisch bestätigt, wurde seine Ausbreitung auf die umliegende Haut festgehalten: War der LS hierbei nur auf die Glans beschränkt oder schon auf den Meatus übergetreten, oder hatte er sogar schon die Urethra befallen?

**Ausbreitung des LS**

	<b>Präputium</b>	<b>Glans</b>	<b>Meatus</b>	<b>Urethra</b>
Einfacher Befall	12	00	00	00
Einfache Ausbreitung	12	12	00	00
Einfache Ausbreitung	04	00	04	00
Komplexe Ausbreitung	20	20	20	00

Tabelle 19: Ausbreitung des LS

Insgesamt litten 48 Patienten an einer LS-bedingten Phimose. Die Diagnose des LS wurde aufgrund der histologischen Untersuchung des Präputiums getroffen. Bei 12 (25%) der untersuchten Jungen beschränkten sich die morphologischen Veränderungen auf diesen Bereich. Es lagen hier weder an Glans, Meatus oder Urethra die typischen Hautveränderungen des LS vor.

Weitere 12 (25%) Jungen litten an einem klinisch sichtbaren zusätzlichen Befall der Glans, vier (8,3%) an einem ebensolchen Befall des Meatus. Bei 20 (41,7%) der untersuchten 48 Jungen waren erschwerend sowohl Glans als auch Meatus befallen. Ein Urethrabefall wurde in keinem der 48 Fälle beobachtet.

Lässt sich an diesen Beobachtungen ein Zusammenhang zwischen der histologischen Ausprägung des LS, also seinem Schweregrad, und seiner klinischen Ausbreitung auf Glans und/oder Meatus erkennen?

### Ausprägung des LS und dessen klinische Ausbreitung I

	Nur Präputium	Glansbefall	Meatusbefall	Glans- und Meatusbefall
Ausgeprägter LS	02	03	01	09
Mittelgradiger LS	01	06	01	02
Beginnender LS	07	02	01	00
Kein Grading	02	01	01	09
n	12	12	04	20

Tabelle 20: Ausprägung des LS und dessen klinische Ausbreitung I

Um valide Angaben machen zu können, wurden die Patienten, bei denen „Kein Grading“ vorgenommen worden war, von der statistischen Auswertung ausgeschlossen, da sie keiner der oben genannten Kategorien eindeutig zuzuordnen waren, sowie die Patienten mit zusätzlich einfachem Befall (entweder Glans - oder Meatusbefall) zusammengefasst (Tabelle 34 im Anhang 6.5). Daraus wurde Abbildung 18 erstellt.

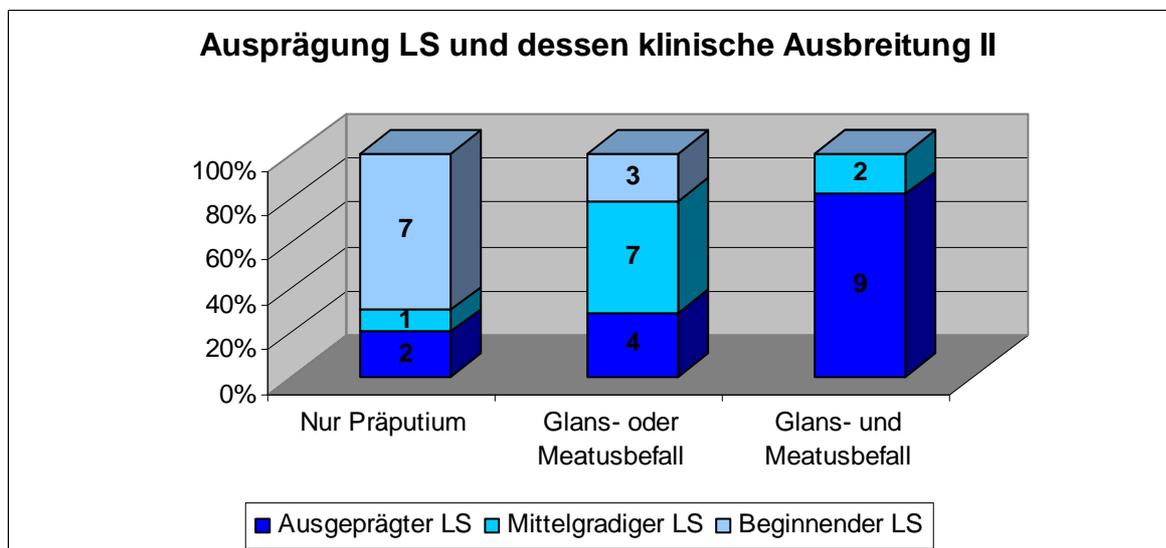


Abbildung 18: Ausprägung des LS und dessen klinische Ausbreitung II (siehe Tabelle 34 im Anhang 6.5)

Die Auswertung der Befunde ergibt einen hochsignifikanten Zusammenhang: Je stärker ein LS histologisch ausgebildet ist, desto weiter ist er in seiner klinischen Ausbreitung fortgeschritten ( $p < 0,0001$ ).

### 3.6.3.2 Zum Zusammenhang zwischen klinischer Ausbreitung des Lichen sclerosus und Atopischer Hautdiathese

Kann man jetzt von der klinischen Ausbreitung des LS auf das Vorhandensein einer AHD schließen? In der folgenden Tabelle wird die Ausbreitung des LS dem Vorhandensein einer AHD in den untersuchten Kollektiven gegenübergestellt.

#### Zusammenhang zwischen klinischer Ausbreitung des LS und AHD I

	Nur Präputium	Glansbefall	Meatusbefall	Glans- und Meatusbefall
AHD	03	02	02	05
AHD unklar	02	02	01	02
AHD unw.	03	03	01	07
Keine AHD	04	05	00	06
n	12	12	04	20

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen klinischer Ausbreitung LS und AHD I

Um eine statistisch valide Aussage machen zu können, wird auch hier die Ausbreitung in nur drei Kategorien unterteilt. Zusätzlich wird nur auf das Merkmal „AHD ja“ oder „keine AHD“ geachtet.

#### Zusammenhang zwischen klinischer Ausbreitung LS und AHD II

	Nur Präputium	Glans- oder Meatusbefall	Glans- und Meatusbefall
AHD	03	04	05
Keine AHD	04	05	06
n	07	09	11

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen klinischer Ausbreitung LS und AHD II

Aus der klinischen Ausbreitung eines LS ist nach diesen Erhebungen bei Jungen mit LS-bedingter Phimose kein Rückschluss darauf zu ziehen, ob gleichzeitig eine AHD vorliegt oder nicht ( $p = 1,00$ ).

### 3.6.3.3 Zum Zusammenhang zwischen histologischer Ausprägung des Lichen sclerosus und Atopischer Hautdiathese

Histologisch wurden alle 48 Patienten der LS-Gruppe sicher zugeordnet. Nur bei 35 Patienten erfolgte jedoch eine differenziertere Einteilung in die Kategorien „ausgeprägt“, „mittel-“ oder „geringgradig“ (siehe Abschnitt 2.8). Nur diese sind Basis der folgenden Auswertung, da die 13 Fälle ohne Grading keiner der Kategorien „ausgeprägt, mittel- und geringgradig“ eindeutig zugeordnet werden können und somit in der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Von den 35 Patienten zeigte sich bei 15 Jungen (42,9%) ein ausgeprägter Befund. Ein mittelgradiger LS wurde bei 10 Jungen (28,6%) diagnostiziert. Und weitere 10 Jungen (28,6%) litten an einer geringgradigen Form eines LS.

Diese histologische Befundung wurde nun in der folgenden Tabelle der jeweiligen AHD-Klassifikation der betroffenen Patienten gegenübergestellt.

#### Zusammenhang zwischen histologischer Ausprägung des LS und AHD-Klassifikation II

	<b>Ausgeprägter LS</b>	<b>Mittelgradiger LS</b>	<b>Beginnender LS</b>
<b>AHD</b>	03	03	02
<b>Keine AHD</b>	04	02	03
<b>n</b>	07	05	05

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen histologischer Ausprägung des LS und AHD-Klassifikation II

Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der histologischen Ausprägung des LS und dem Bestehen einer AHD ( $p = 1,00$ ).

### 3.6.3.4 Auftreten von Lichen sclerosus auch ohne Phimose

Im Rahmen der Datenerhebung ergab sich folgender interessanter Nebenbefund: Bei zwei Jungen wurde histologisch ein LS nachgewiesen, obwohl keine Phimose vorlag, sondern andere Gründe für eine Circumcision (weißlich verändertes Frenulum bzw. geringe Restverklebung). Einer davon litt gleichzeitig an einer AHD. Beide Fälle wurden von der Datenauswertung ausgeschlossen, da sie nicht den Einschlusskriterien genügten.

### 3.6.4 Zusätzliche Informationen

#### 3.6.4.1 Zur Ursache der sekundären Phimose

An den Kontrollterminen wurden noch weitere Informationen festgehalten, um das klinische Gesamtbild zu vervollständigen. Es wurde nach der Entstehung der sekundären Phimose gefragt. Konnten sich die Jungen und deren Eltern an ein auslösendes Ereignis wie z.B. Einrisse im Präputium oder Selbstmanipulation erinnern? neun der 35 Jungen aus der LS-Gruppe benannten einen exakten Zeitpunkt bzw. Abschnitt, wann sich ihre sekundäre Phimose entwickelt habe. Diese neun Fälle sind hier tabellarisch wiedergegeben.

**Ursache der sekundären Phimose bei neun Jungen mit LS**

Anzahl der Patienten	Welche Manipulation lag vor?	Nach welchem Zeitraum entwickelte sich die sekundäre Phimose?
1	Restverklebung Präputium selbst gelöst	Innerhalb von 5 Tagen
2	Restverklebung Präputium selbst gelöst	Innerhalb 3-4 Monaten
3	Teil- bzw. komplette Circumcision	Innerhalb weniger Monate
1	Einrisse am Präputium durch Selbstmanipulation	Innerhalb von Tagen
1	Einrisse am Präputium durch Selbstmanipulation	Innerhalb weniger Monate
1	Kein auslösendes Ereignis erinnerbar	Innerhalb von 3-6 Wochen

Tabelle 24: Ursache der sekundären Phimose bei neun Jungen mit LS

Innerhalb der Kontrollgruppe konnten sich die Jungen und deren Eltern nicht an eine exakte Ursache für die Entwicklung einer sekundären Phimose erinnern.

Die an dieser Stelle dargestellten Daten erlauben nur die allgemeinen Aussagen, dass in beträchtlichem Umfang auslösende Faktoren für eine sekundäre Phimose festzustellen sind, und dass die Zeitdauer zwischen dem auslösenden Faktor bzw. einer auslösenden Hautirritation und der Ausbildung einer sekundären Phimose in einer weiten Spanne, zwischen wenigen Tagen und einigen Monaten, variiert.

### 3.6.4.2 Weitere Autoimmunerkrankungen innerhalb der Familie

Es wurde zusätzlich vermerkt, ob in den Familien (nicht nur Verwandte ersten Grades) weitere AI wie Hashimoto-Thyreoiditis oder generell Schilddrüsenerkrankungen, Alopecia areata sowie Diabetes mellitus aufgetreten waren, die in der Literatur mit LS in Verbindung gebracht werden. Auch das Krankheitsbild der Psoriasis wurde erfragt, obwohl dies in der Literatur noch nicht in einem Zusammenhang mit LS genannt wurde.

#### Autoimmunerkrankungen innerhalb der Familie bei LS Patienten

Fallnummer	Wer?	Welche AI?
Nr. 1	Mutter	Hashimoto-Thyreoiditis und Diabetes mellitus
	Großtante (ms)	Psoriasis
Nr. 2	Opa (ms)	Psoriasis
Nr. 3	Vater	Psoriasis
Nr. 4	Opa (vs)	Psoriasis
Nr. 5	Opa (ms)	Psoriasis

Tabelle 25: Autoimmunerkrankungen innerhalb der Familie bei LS Patienten; ms = mütterlicherseits, vs = väterlicherseits

### Autoimmunerkrankungen innerhalb der Familie bei Kontrollpatienten

Fallnummer	Wer?	Welche AI?
Nr. 1	Schwester	Psoriasis
Nr. 2	Vater	Alopecia areata
Nr. 3	Mutter	Psoriasis
Nr. 4	Vater	Psoriasis
Nr. 5	Vater und Mutter	Hypothyreose
Nr. 6	Mutter und Oma (ms)	Nicht näher bezeichnete Hypothyreose
	Opa (ms)	Psoriasis
Nr. 7	Oma (ms)	Diabetes mellitus Typ I

Tabelle 26: Autoimmunerkrankungen innerhalb der Familie bei Kontrollpatienten

Es fällt eine gehäufte Nennung von Psoriasis innerhalb der Familien von LS-Patienten auf. Aus diesen erfragten Angaben kann aber keine exakte Aussage zum möglichen Zusammenhang von LS und diesen AI gewonnen werden, da die Datenmenge zu gering und zu heterogen ist.

### 3.7 Zusatzergebnisse der Datenerhebung

Unter den 97 in die Datenerhebung eingeschlossenen Patienten waren zwei Geschwisterkinder und drei zweieiige ZP, die sich gemeinsam im Rahmen ihrer Behandlung in der kinderchirurgischen Praxis vorstellten. Die statistische Auswertung erforderte, dass die einzelnen Stichproben, d.h. sowohl die LS- als auch die Kontrollgruppe, unabhängig voneinander zusammengesetzt sein mussten. Durch das Vorhandensein von Geschwisterkindern und ZP wäre diese Unabhängigkeit nicht mehr

gegeben gewesen. Demzufolge wurde in Rücksprache mit Frau Walier (Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn) jeweils ein Personenteil der GP bzw. ZP durch ein dafür eigens erstelltes Zufallsprogramm aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

### 3.7.1 Geschwister

Zwei GP wurden erfasst, die an einer nicht LS-bedingten Phimose operiert wurden. Alle vier Jungen litten nach der Aufsummierung der Punkte innerhalb des Erlanger Atopie-Scores nicht an einer AHD.

#### Zusammenhang zwischen LS und AHD bei Geschwisterpaaren

	LS vorhanden?	Welche Ausprägung?	AHD vorhanden?	Welche Kategorie?
GP 1 – Junge 1	Nein	-	Nein	Keine AHD
– Junge 2	Nein	-	Nein	AHD unw.
GP 2 – Junge 1	Nein	-	Nein	AHD unw.
– Junge 2	Nein	-	Nein	AHD unw.

Tabelle 27: Zusammenhang zwischen LS und AHD bei GP

### 3.7.2 Zwillingspaare

Neben den GP waren auch drei zweieiige ZP in der Befragung vorhanden. Eines dieser zweieiigen ZP erkrankte weder an einer LS-bedingten Phimose noch an einer AHD. Bei den anderen beiden ZP wurde bei allen vier Kindern ein LS diagnostiziert. Innerhalb des einen Paares gehörten beide der Gruppe AHD laut Erlanger Atopie-Score an. Der LS wurde bei beiden als „beginnend“ eingestuft und ihre sekundäre Phimose entstand bei beiden Jungen zur selben Zeit kurzzeitig nach einer vorangegangenen Circumcision. Bei dem letzten ZP wurde der LS bei einem Zwilling als „mittelgradig“ eingestuft, während der andere „kein grading“ erhalten hatte. Hier war der eine Zwilling laut Erlanger Atopie-Score in die Stufe der Atopiker einzureihen, bei dem Anderen war eine AHD unklar. Die beiden Zwillinge wurden innerhalb eines halben Jahres operiert.

### Zusammenhang zwischen LS und AHD bei zweieiigen Zwillingspaaren

	LS vorhanden?	Welche Ausprägung?	AHD vorhanden?	Welche Kategorie?
ZP 1 – Junge 1	Nein	-	Nein	-
– Junge 2	Nein	-	Nein	-
ZP 2 – Junge 1	Ja	Beginnender LS	Ja	AHD
– Junge 2	Ja	Beginnender LS	Ja	AHD
ZP 3 – Junge 1	Ja	Mittelgradiger LS	Nein	AHD unklar
– Junge 2	Ja	Kein Grading	Ja	AHD

Tabelle 28: Zusammenhang zwischen LS und AHD bei ZP

Hier kann aufgrund der kleinen Zahlen kein statistischer Beleg für einen möglichen genetischen Zusammenhang zwischen LS und AHD bei zweieiigen ZP geführt werden.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Zur Auswahl einer geeigneten Untersuchungsmethode**

Ziel dieser Dissertation war die Klärung der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen LS und AD/Neurodermitis bei Jungen mit Phimose existiert. In der Literatur wird beschrieben, dass es sich beim LS um eine T-lymphozytär vermittelte AI handelt, deren auslösendes Antigen nicht bekannt sei. Die in dieser Dissertation gestellte Frage konnte bis zum heutigen Zeitpunkt nicht eindeutig beantwortet werden. Lipscombe et al. sowie Powell und Wojnarowska untersuchten an ihren jeweiligen Kollektiven von Patienten mit LS die Prävalenz, die klinischen und ursächlichen Faktoren und Zusammenhänge mit atopischen Erkrankungen (Lipscombe et al., 1997; Powell und Wojnarowska, 2001). Es mangelte aber an einem passenden Kontrollkollektiv, so dass eine auch statistisch haltbare Antwort bislang fehlt.

Geklärt werden sollte diese Frage durch eine epidemiologische monozentrische Fall-Kontroll-Studie mittels Befragung der Patienten und deren Eltern sowie einer körperlicher Untersuchung der Patienten in einer einzigen kinderchirurgischen Praxis. Um schneller ein dann auch größeres Kollektiv an Patienten zu gewinnen, hätte man die Patienten aus mehreren Quellen rekrutieren können, d.h. aus anderen kinderchirurgischen Praxen und Krankenhäusern. Diese Vorgehensweise brächte aber mit sich, dass mehrere Ärzte an verschiedenen Orten die Kinder in Augenschein nehmen würden und auch ggf. verschiedene Operations-Indikationen gestellt würden. Leider gibt es bis heute keinen eindeutigen präoperativen Marker, wie z.B. bestimmte Blutwerte, die eindeutige Hinweise geben bzw. einen LS sicher und unabhängig vom Untersucher diagnostizieren lassen. Auch experimentelle Methoden, die einen LS sicher und schnell nachweisen, sind nicht bekannt. Durch eine Voranalyse in einer 3-Monats-Pilotstudie und eine Auswertung retrospektiver Daten aus der normalen Arbeit der ausgewählten Praxis konnte die prinzipielle Machbarkeit dieser Studie gesichert werden, da sich daraus die Kennzahlen zur Größe der zu befragenden Patientengruppen (LS-Patienten und Kontrolle) und zur Zeitdauer der Untersuchung ergaben.

Das Kollektiv der Datenuntersuchung war deutlich umrissen. Es wurden nur kaukasische Kinder mit klarem Operationsbefund einer Phimose aus dem Einzugsbereich der kinderchirurgischen Praxis in die Studie aufgenommen. Dadurch sollte ein repräsentatives, ethnisch einheitliches Kollektiv erhalten werden, da über unterschiedliche Häufigkeiten von LS in genetisch verschiedenen Bevölkerungsgruppen berichtet wird (Kizer et al., 2003). Es wurden zwei Gruppen gebildet, die der gleichen Grundgesamtheit entstammten (Alter, Haarfarbe, Augenfarbe und operationsbedürftige Phimose), die sich aber in einem Merkmal – dem Vorhandensein eines LS – unterschieden. Eine systematische, aber Zufall gewährleistende Patientenzuordnung in diese miteinander zu vergleichenden Gruppen konnte Fremdeinflüsse ausschließen.

Somit blieb die gewählte Vorgehensweise die Methode der Wahl, da andere mögliche Patientenerfassungen und -zuordnungen ein erhöhtes Fehlerrisiko getragen hätten.

Die Befragung wurde anhand eines in der Dermatologie anerkannten Befragungsschemas, dem Erlanger Atopie-Score, durchgeführt.

Möglichen Fehlerquellen wie z.B. schlechtem Erinnerungsvermögen der Patienten und ihrer Eltern wurde hier durch die standardisierte klinische Begutachtung der Patienten und deren Befragung begegnet. Somit wurde durch das gewählte methodische Vorgehen keinerlei Einfluss auf die zu rekrutierenden Patienten genommen, der sich im Ergebnis widerspiegeln oder dieses hätte beeinträchtigen können.

Diese Datenerhebung ist somit prospektiv und kontrolliert angelegt. Durch die hier gewählte Methodik (medizinisch und ethnisch klar umgrenztes Kollektiv, vergleichbare Patienten- als auch Kontrollkollektive in statistisch aussagefähiger Größe, Anwendung einer gezielten Befragung und Inspektion nach anerkanntem medizinischem Standard) wurde eine hohe Validität der zu erzielenden Aussagen ermöglicht. Der vermutete Zusammenhang zwischen LS und AHD bei Jungen mit Phimose sollte sich somit unstrittig be- oder widerlegen lassen.

## **4.2 Zusammenhang zwischen Lichen sclerosus und Atopischer Hautdiathese bei Jungen mit Phimose**

In der durchgeführten Datenerhebung konnte bei Jungen mit Phimose ein signifikanter Zusammenhang zwischen LS und dem Bestehen einer AHD klar aufgezeigt werden ( $p = 0,0047$ ). Bis zum heutigen Tag ist in der bekannten Literatur kein solcher Zusammenhang zwischen LS und AHD/AD bei Kindern eindeutig nachgewiesen worden. Es wurden zu einigen anderen Erkrankungen Erhebungen vorgenommen, allerdings ohne statistische Signifikanz. Bierenbaum und Young (2007) fanden bei Patienten mit LS eine um 5-30-fach erhöhte Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen, aber keinen eindeutigen Zusammenhang. Wallace (1971) berichtete vom Auftreten von Diabetes mellitus bei seinen Patienten mit LS und Ormsby beschrieb bereits 1910 das gleichzeitige Auftreten von Diabetes mellitus bei einem Patienten (Meffert et al., 1995). 1987 zeigten Garcia-Bravo et al. (1988) an ihren Patienten mit LS, dass 45% an einem abnormalen Glucosestoffwechsel litten.

Von den im modifizierten Fragebogen erfassten Einzelparametern zur AHD zeigten alleine die Stigmata „palmare Hyperlinearität“, „periorbitale Verschattung“ sowie „weißer Dermographismus“ einen signifikanten Zusammenhang zu LS an (Punkt 3.6.1 und 3.6.2). Bei der ausführlichen Anamnese der Befunde bei schon bestehender AD findet sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang.

Aus den gewonnenen und ausgewerteten Daten ist erkennbar, dass die Einzelsymptome bis auf wenige Ausnahmen keine Korrelationen zwischen LS bei Jungen mit Phimose sowie dem Bestehen einer AHD/AD anzeigen, dass aber das Gesamtbild der Untersuchung einen signifikanten Zusammenhang herstellt.

Weshalb tritt dieses differenzierte Ergebnis auf? In der Diagnostik einer AHD gibt es kein eindeutiges Leitsymptom. Es handelt sich um ein vielgestaltiges Krankheitsbild, einzelne atopische Stigmata der AHD können nicht oder nur schwach ausgebildet sein, andere wiederum stark, und dies wechselt von Patient zu Patient. Die Variabilität der Ausprägungen der einzelnen klinischen Zeichen erschwert eine genaue Aussage. Des Weiteren wird von unterschiedlichen Ärzten auf bestimmte Stigmata unterschiedlicher

Wert gelegt. Daher verwendet man summierende klinische Begutachtungen, die das Gesamtbild der Erkrankung berücksichtigen. Aufgrund dieser hier beschriebenen Ergebnisse erscheint es wichtig, standardisierte Verfahren wie den Erlanger Atopie-Score frühzeitig und ohne Ausnahmen anzuwenden. Dadurch würde es möglich, dass verschiedene Personen mit Unterstützung dieser standardisierten Einschätzungshilfen zu ein und derselben Aussage kommen.

## **4.3 Überprüfung der vorliegenden epidemiologischen Daten**

### **4.3.1 Zur Prävalenz und Inzidenz**

Ausgehend von der retrospektiven Analyse errechnet sich für das Einzugsgebiet der kinderchirurgischen Praxis (Großraum Bonn) eine Prävalenz von ca. 15% für das Auftreten von LS bei kaukasischen Jungen mit Phimose. Die Erhebung einer solchen Prävalenz war für die zeitliche und methodische Planung dieser Datenerhebung von Bedeutung. Sie stellte keinen eigentlichen Untersuchungsgegenstand dar. Es erhebt sich daher die Frage, in wieweit diese Angabe repräsentativ ist. Dazu müssten weitere Untersuchungen geführt werden z.B. Vergleiche mit anderen kinderchirurgischen Praxen. Dies müsste auch einen methodischen Vergleich einschließen (z.B. Kriterien der Operationsdiagnosen und der histologischen Begutachtungen).

In der Literatur werden wenige Angaben zu Prävalenz und Inzidenz des LS bei Kindern gemacht. Die Schwierigkeiten, eine wahre Häufigkeit anzugeben, stellten Gargollo et al. 2005 treffend in ihrer Studie dar. Keiner der zuweisenden Pädiater und Notfallärzte formulierte die Diagnose BXO. Erst bei erneuter Begutachtung durch einen Kinderurologen wurde die bestehende Phimose in 36 (88%) Fällen klinisch korrekt als BXO diagnostiziert (Gargollo et al., 2005). Grundfrage hier ist: Wird in allen Krankenhäusern und Praxen das Augenmerk gleichermaßen stark und methodisch identisch auf eine LS-bedingte Phimose gerichtet, oder reiht sich diese Phimose für den jeweiligen Betrachter in die Reihe der normalen Phimosen ein?

Zudem ist zu klären, ob alle Patienten wirklich zum Arzt gehen oder den Arztbesuch meiden, da es sich, insbesondere bei Jungen und Männern, in vielen Fällen um ein asymptomatisches Krankheitsbild handelt. Wird darüber hinaus eine histologische

Untersuchung bei der Operation angefertigt oder bleibt es eine Verdachtsdiagnose? Für zusätzliche Verwirrung könnte sorgen, dass auch heute noch die Begriffe BXO und LS synonym verwendet werden.

Exakte Zahlen für Prävalenz und Inzidenz sind demzufolge nur schwer zu erhalten. Selten wurden Originaldaten publiziert (Marini et al., 2005; Powell und Wojnarowska, 2001; Shankar und Rickwood, 1999; Steigleder und Schlüter, 1976; Wallace, 1971). Oft werden Literaturangaben zitiert, die wiederum Literaturangaben zitieren. Dies schließt auch Übertragungsfehler ein (Meffert et al., 1995; Powell und Wojnarowska, 1999; Wallace, 1971). Erschwerend kommt hinzu, dass die Begriffe Inzidenz und Prävalenz methodisch uneinheitlich verwendet bzw. sogar miteinander verwechselt werden (Kienast und Höger, 2007; Powell und Wojnarowska, 2001), (siehe dazu Abschnitt 1.1.6).

Vor dem hier diskutierten Hintergrund sind deshalb die folgenden Literaturangaben zu bewerten.

Kizer et al. (2003) zeigten, dass die „Inzidenz“ (Prävalenz?) von BXO in der männlichen Bevölkerung allgemein 0,07% betrage und mit der genetischen Herkunft der Patienten variere: So lag sie bei hispanischen und farbigen Personen doppelt so hoch wie bei Weißen.

Shakar und Rickwood (1999) untersuchten 62 Jungen mit Phimose im Alter von fünf bis 14 Jahren, bei denen eine medizinisch indizierte Circumcision durchgeführt wurde. Sie fanden bei allen 62 Patienten typisch pathologische Zeichen einer narbigen Phimose. Bei 43 Jungen, d.h. in 84%, wurde eine BXO histologisch bestätigt. Diese hohe Prävalenz der BXO innerhalb ihrer Studie lässt sich daraus erklären, dass nur Kinder mit einer sekundären Phimose, d.h. mit den typischen pathologischen Anzeichen einer BXO, untersucht wurden. Kiss et al. (2005) führten zwischen 1991 und 2001 eine prospektive konsekutive Studie an 1187 Jungen durch, die sich mit einer Phimose vorstellten. Auch hier wurde eine Prävalenz für die BXO von 40% herausgefunden. Aus der Veröffentlichung 2005 ihrer Daten geht hervor, dass 438 (93%) der eingeschlossenen 471 Patienten mit BXO an einer sekundären Phimose litten. Im großen Gegensatz dazu stellten Flentje et al. (1987) fest, dass die Prävalenz von LS bei

Jungen mit erworbener Phimose bei nur 4,3% lag. Die vergleichsweise niedrige Prozentangabe erklärt sich dadurch, dass nur in 30% der Fälle (42) eine histologische Untersuchung der Resektate durchgeführt wurde. Aber von diesen 42 histologisch untersuchten Präputien fand sich in sechs Fällen ein LS (14%).

Bale et al. (1987) fanden eine BXO in 9% der Jungen im Alter von zwei bis 15 Jahren, die aus jedweden Gründen (inklusive religiösen) konsekutiv circumzidiert wurden und in 19% der Fälle, die aufgrund von Erkrankungen des Präputiums und des Penis circumzidiert wurden. Chalmers et al. (1984) fanden einen LS bei 14% der Jungen, die ganz überwiegend wegen einer Phimose, ohne Unterscheidung primär/sekundär, circumzidiert wurden.

Die Angaben zur Prävalenz/Inzidenz des LS schwanken somit in einem weiten Bereich. Man kann Kizer et al. als Richtwert für die Minimalhäufigkeit eines LS innerhalb der männlichen Gesamtbevölkerung nennen. Dessen Zahlenangabe von 0,07 % täuscht allerdings eine geringe Bedeutung dieses Krankheitsbildes vor, da die Prävalenz des LS in bestimmten Gruppen ein Vielfaches der von Kizer et al. mitgeteilten Zahl beträgt. In prädisponierten Gruppen wie z.B. bei Jungen mit Phimose tritt LS in weit höheren Anteilen auf.

Die im Rahmen dieser Dissertation anhand einer retrospektiven Analyse vorgestellte Prävalenz des LS bei Jungen mit Phimose von 15% deckt sich mit den Angaben in der Literatur, die sich in ähnlicher Weise auf weitgehend identische Kollektive beziehen (Chalmers et al., 1984).

Aus all den oben angeführten Gründen wird von einigen Autoren vermutet, dass die Häufigkeit des LS falsch eingeschätzt wird (Bale et al., 1987; Depasquale et al., 2000), obgleich er z.B. die häufigste Ursache für erworbene Meatusstenosen im Kindesalter darstelle (Kizer et al., 2003). Deswegen ist es umso wichtiger, ein verstärktes Augenmerk auf die Erkrankung LS zu legen und fragliche Fälle an erfahrene Ärzte weiterzuleiten. Sinnvoll für die Zukunft sollte auch die Erstellung eines typischen Scores sein, um die Diagnose eines LS einheitlicher und leichter zu gestalten.

### 4.3.2 Zum Alter der Patienten

Die Jungen mit einer Phimose und LS in dieser Datenerhebung hatten ein Durchschnittsalter von 8,67 Jahren (von vier bis 14 Jahren). Die Kontrollgruppe wies ein Durchschnittsalter von 5,3 Jahren auf, wobei hier der jüngste Junge ein Jahr und der älteste Junge 17 Jahre alt war.

Hintergrund für diese unterschiedliche Altersverteilung ist die Art der Phimose. In der Kontrollgruppe waren 42 der 44 Fälle primäre Phimosen. In der LS-Gruppe befanden sich in 35 von 48 Fällen (72,9%) sekundäre Phimosen. Die Jungen mit primärer Phimose waren in dieser Datenerhebung im Durchschnitt 5,36 Jahre alt, diejenigen mit sekundärer Phimose 9,57. Eben solche Altersunterschiede konnten auch Mattioli et al. feststellen. Die Jungen mit primärer Phimose waren in ihrer Untersuchung zwischen 1 ½ und 13 Jahren alt (mittleres Alter 5,46 Jahre). Die Jungen mit sekundär erworbener Phimose waren im Durchschnitt sieben Jahre alt (zwischen ein und 13 Jahren) (Mattioli et al., 2002).

In einer Studie von Rickwood et al. (1980) wurden konsekutiv 23 Kinder wegen einer Phimose circumzidiert. Ihr Alter lag zwischen vier und 11 Jahren mit dem Schwerpunkt bei den neunjährigen, wobei in 20 von 21 histologisch untersuchten Fällen ein BXO vorlag. 1987 publizierten Bale et al. eine Untersuchung an zwei bis 15 Jahre alten Jungen mit diagnostizierter BXO und fanden ein Durchschnittsalter von 8,2 Jahren (Bale et al., 1987). Flentje et al. (1987) beschreiben hingegen ein mittleres Alter von 4 ¾ Jahren bei Jungen mit erworbener Phimose und LS. Diese vergleichsweise niedrige Altersangabe erklärt sich am ehesten dadurch, dass sie in ihrer Untersuchung Jungen zwischen sechs Monaten und 15 Jahren circumzidierten, wobei hier höchstwahrscheinlich einige physiologische Phimosen unter den operierten Jungen zu finden waren.

Die an dem hier beschriebenen Untersuchungskollektiv erhobenen Zahlen zur Altersverteilung und zum Durchschnittsalter fügen sich in die in der medizinischen Literatur vorfindliche Datenlage gut ein.

### **4.3.3 Zum Zusammenhang Phimose und LS**

Die primären Phimosen überwiegen mit fast 60% in diesem Untersuchungskollektiv deutlich. Bei Ihnen findet sich nur in 23,6% der Fälle ein LS. Jedoch werden fast 95% der sekundären Phimosen gleichzeitig als LS-Patienten diagnostiziert. Ein Patient mit sekundärer Phimose leidet fast immer gleichzeitig an einem LS ( $p < 0,001$ ). Wenn ein Patient eine sekundäre Phimose entwickelt hat, ist er hochgradig verdächtig, an LS zu leiden, der diese Phimose verursacht hat. Ein Patient mit sekundärer Phimose sollte deswegen unbedingt auf einen LS untersucht werden und circumzidiert werden (siehe Abschnitt 3.3.1).

Jasaitiene et al. (2008) untersuchten jeweils 60 Männer und Jungen, die wegen einer Phimose operiert wurden. Sie stellten fest, dass bei primären Phimosen in 45,1% der Fälle ein LS auftrat und bei sekundären Phimosen in 62,3% der Fälle. Patienten mit erworbener Phimose entwickeln einen LS statistisch 3,9-fach öfter als Patienten mit kongenitaler Phimose. Mattioli et al. (2002) untersuchten an 115 Jungen mit Hypospadie und Phimose die Inzidenz von LS bei primären und sekundären Phimosen. Sie bestätigen für ihre Patienten einen LS in 60% der Fälle mit sekundärer Phimose. Innerhalb der primären Phimosen betrug der Anteil nur 30%. Meuli et al. (1994) stellten in ihrer Veröffentlichung 1994 dar, dass bei Schulkindern die erworbene Phimose hochverdächtig auf einen LS sei. Die Ergebnisse dieser Dissertation bestätigen somit die in der Literatur vorfindlichen Angaben.

## **4.4 Zu den Einflüssen auf das klinische Bild des Lichen sclerosus und deren Konsequenzen**

In dieser Arbeit wurde auch die Frage nach der Ausbreitung des LS untersucht. Bei 25% der untersuchten Jungen war nur das Präputium befallen. Weitere 25% der Jungen litten an einem klinisch sichtbaren Befund der Glans und zusätzlich 8,3% an klinischen Veränderungen des Meatus. Den größten Anteil mit 41,7% bildete die Gruppe der Jungen, bei denen sowohl Glans wie auch Meatus befallen waren.

Die Analyse, ob es einen Zusammenhang zwischen der histologischen Ausprägung des LS und seiner klinische Ausbreitung, d.h. seinem Schweregrad gibt, erbrachte folgendes

Ergebnis: Je stärker ein LS ausgebildet ist, desto weiter ist er in seiner klinischen Ausbreitung fortgeschritten und umgekehrt ( $p < 0,0001$ ), (siehe Abschnitt 3.6.3.1).

In der Literatur finden sich zur Ausbreitung des LS und zu diesen Zusammenhängen nur wenige Angaben. Meuli et al. unterteilten die Phimose bei Jungen klinisch in vier Schweregrade, wobei Grad vier keine Retraktibilität des Präputiums bedeutete. Kiss et al. benutzten ebenfalls diese klinische Unterteilung der Phimose. Zusätzlich gliederten sie die aufgenommenen LS-Fälle nach der Klinik und der Histologie (in eine Früh-, die Intermediär- und eine Spätform). Sie stellten in ihrer Studie dar, dass 19% der Fälle der Früh-, 60% der Intermediär- und 21% der Spätform zugehörten. In dieser Erhebung wurde die Ausprägung eines LS ebenfalls histologisch zugeordnet und erbrachte eine ähnliche Verteilung. Von 35 LS-Patienten zeigten 15 (42,86%) einen ausgeprägten Befund. Ein mittel- und geringgradiger LS wurde bei jeweils 10 Jungen (28,57%) diagnostiziert. Sie fanden aber im Gegensatz zu den in dieser Dissertation erhobenen Befunden keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und dem histologischen Stadium der BXO (Kiss et al., 2005).

Ein Zusammenhang zwischen der klinischen Ausbreitung des LS und dem Bestehen eines AHD hingegen lässt sich in der hier vorgestellten Datenerfassung statistisch nicht belegen. Aus der klinischen Ausbreitung des LS ist somit kein Rückschluss darauf zu ziehen, ob eine AHD besteht oder nicht. Allerdings könnte diese Aussage mit einem größeren Patientenkollektiv eventuell andere Ergebnisse liefern. Man könnte in einer neuen Untersuchung folgender Hypothese nachgehen: Je länger eine AHD besteht, desto schlimmer wird die klinische Ausbreitung des LS. Umso nötiger wäre es in diesem Fall, an eine frühe Diagnostik und Therapie des LS zu denken.

Wichtig erscheint auch der Vergleich zwischen den verwendeten Diagnose-Methoden. Zum einen die haus-/kinderärztlich gestellten Diagnosen einer AHD und der Diagnose einer AHD mit Hilfe des Erlanger Atopie-Score, wie in Abbildung 13, Seite 45 dargestellt. Von 10 durch einen Haus-/Kinderarzt diagnostizierten Jungen mit einer AHD bestätigt die Durchführung mit Hilfe des Erlanger Atopie-Score acht Atopiker. Von den restlichen 82 durch den niedergelassenen Arzt als nicht atopisch diagnostizierten Jungen mit Phimose filtert der Erlanger Atopie-Score dennoch sieben heraus, die an einer AHD

leiden. Statistisch kann hieraus keine tiefergehende Aussage getroffen werden. Wichtig zu wissen wäre, zu welchem Zeitpunkt der Haus-/Kinderarzt die Diagnose AHD bzw. keine AHD gestellt hat. Vielleicht hat ein Junge, dessen Hausarzt eine AHD zu einem bestimmten Zeitpunkt ausschloss, mittlerweile eine AHD entwickelt, die sich in dieser Studie mit Hilfe des Erlanger Atopie-Scores bestätigte? Eine lückenlose Aufklärung des Zeitraums zwischen Haus-/Kinderarzt-Diagnose und dieser Befragung müsste vorliegen, um eine exaktere Beurteilung treffen zu können. Zusätzlich stellt sich die Frage nach der zur Diagnose einer AHD seitens des Hausarztes/Kinderarztes verwendeten Methode. Benutzt der Haus-/Kinderarzt ebenfalls den Erlanger Atopie-Score? An welchen klinischen Merkmalen macht er die Diagnose einer AHD/AD fest? Wann stellen Hausärzte/Kinderärzte die Diagnose AD, zu einer bestimmten U-Untersuchung, nach Beobachtungen durch die Eltern? Auch die Erklärung eines Patienten, er habe eine oder keine AD, ersetzt nicht die eigene Diagnose und ist nicht hinreichend für weitere Maßnahmen.

Ebenfalls wichtig zu erwähnen ist, dass von diesen oben genannten acht vordiagnostizierten Atopikern (durch den Atopie-Score in dieser Untersuchung bestätigt) sechs (75%) an einer LS-bedingten Phimose litten. Von den sieben durch den Atopie-Score zusätzlich erkannten Atopikern litten sechs (85,7%) an einer LS-bedingten Phimose. 40 der untersuchten 82 Patienten (48,8%) wurden in die Kategorie „keine AHD“ eingeteilt. Von diesen 40 Jungen waren nur 14 (35%) an einer LS-bedingten Phimose erkrankt. Umso dringlicher erscheint es, die Diagnostik der AHD zu standardisieren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Atopie-Score sensitiver ist, da der niedergelassene Arzt mit anderen Methoden möglicherweise nicht alle Patienten mit einer AHD erkennt, die im Atopie-Score erfasst werden. Der Atopie-Score ist ferner zuverlässiger, weil zwei vom Haus-/Kinderarzt als Atopiker eingeschlossene Patienten durch den Atopie-Score ausgeschlossen werden konnten.

In der vorliegenden Datenerhebung zeigt sich, dass Jungen mit LS-bedingter Phimose unzufällig häufiger an einer AHD leiden als Jungen, deren Phimose aus anderen Ursachen entstand. Welche Auswirkungen haben diese Erkenntnisse - insbesondere vor

dem Hintergrund der oben betrachteten Datenlage zu Prävalenz/Inzidenz - auf die Früh-Diagnostik und -Therapie der beiden Krankheitsbilder? Sie geben Anlass zu der Überlegung, wie die Diagnostik der AHD und des LS einheitlicher gestaltet werden könnten. Die genitale Untersuchung auf LS sollte in den Katalog der U-Untersuchungen bzw. J-Untersuchungen der Kinder aufgenommen werden. Zum Einen würden die Jungen mit Phimose und Verdacht auf LS in regelmäßigen Abständen innerhalb der Vorsorgetermine untersucht, zum Anderen könnten die klinisch auffällig gewordenen Jungen direkt an erfahrene ärztliche Kollegen zur Besprechung der Therapie weitergeleitet werden. Ein gemeinsam benutztes Diagnoseschema sowohl für die AD als auch für den LS müsste zu diesem Zweck erstellt und eingesetzt werden. Fällt ein Junge während der U-Untersuchungen mit einer AD auf, so sollte hier die Frage nach einer Phimose bzw. einer LS-bedingten Phimose und umgekehrt routinemäßig abgeklärt werden, um weitere Behandlungsstrategien einzuleiten. Eine sorgfältige Aufklärung der niedergelassenen Haus-/Kinderärzte über das Krankheitsbild LS müsste ebenfalls erfolgen, damit diese die Diagnose leichter stellen bzw. für eine frühere Weiterleitung dieser Patienten sorgen könnten. Die frühzeitige kurative Therapie des LS in Form einer Circumcision könnte durch eine einheitliche Diagnostik verbessert werden.

#### **4.5 Lassen sich prognostische Kriterien aus einer Atopischen Hautdiathese hinsichtlich eines Lichen sclerosus und umgekehrt ableiten?**

Die hier vorgestellten Untersuchungen belegen bei Jungen mit Phimose einen signifikanten Zusammenhang zwischen LS und AHD. Es lassen sich jedoch - u.a. auf Grund der zeitlichen und zahlenmäßigen Beschränkung der Erhebung - keine Kriterien für den Verlauf bzw. Schweregrad eines LS bei Vorliegen einer AHD und umgekehrt ablesen. Ebenso ist nicht klar abzuleiten, ob sich ein LS auf eine AHD aufsetzt oder umgekehrt. Für Letzteres spricht die zeitliche Abfolge bzw. Anzahl der betroffenen Patienten: In diesen Kollektiven fanden sich mehr Patienten mit LS als solche mit AHD. Dies alles spricht für eine gemeinsame Genese beider Krankheitsbilder bzw. dafür, dass eventuell LS ein Vorläufersymptom für eine AHD darstellen kann. Darüber gibt es in der

Literatur jedoch keine Belege. Dies ist somit ein wichtiger Punkt für weitere Untersuchungen.

## **4.6 Zur Pathogenese des Lichen sclerosus und einer möglichen Kausalbeziehung zu Atopischer Hautdiathese**

### **4.6.1 Hypothesen bezüglich Kausalbeziehung und Pathogenese**

Der Zusammenhang zwischen LS und AHD wurde in dieser Dissertation erstmalig in diesem Umfang dargestellt. Hier lohnt es sich, den Fragen nach der Pathogenese des LS sowie nach einer Kausalbeziehung zwischen AHD und LS bzw. einer gemeinsamen Ursache nachzugehen. Ist der bestehende Zusammenhang zufälliger Natur? Wohl eher nicht, denn eine Korrelation von LS mit Atopie wurde schon von Powell und Wojnarowska (2001) bei prämenarchen Patientinnen sowie von Marren et al. (1995b) bei erwachsenen Frauen aufgezeigt. Bei einem direkten Kausalzusammenhang sollte LS allerdings nur bei Patienten mit bestehender AHD oder umgekehrt auftreten. Dem widerspricht, dass in dieser Dissertation sowohl Patienten mit LS und der Eingruppierung „AHD unklar“ oder „keine AHD“ sowie Patienten mit AHD ohne LS nicht nur in Einzelfällen vorkommen. Möglicherweise sind die Befunde am ehesten zu interpretieren als vergesellschaftetes Auftreten auf der Basis einer gemeinsamen Ursache, die sich in zwei Ausprägungen, einerseits der AHD und andererseits des LS, manifestieren kann.

Deswegen werden die verschiedenen in der Literatur hierzu erwähnten pathogenetischen Ansätze erörtert: die Rolle der defekten Hautbarriere (z.B. antimikrobielle Peptide, FLG-Mutationen, Androgenrezeptoren), die nachfolgende Entzündungsreaktion (z.B. Langerhanszellen) und weitere als ursächlich diskutierte Faktoren wie das Köbner-Phänomen, genetische Zusammenhänge, die Blaschko-Linien (BL), die Rolle anderer AI sowie Infektionen.

## **4.6.2 Gestörte Hautbarriere**

### **4.6.2.1 Antimikrobielle Peptide**

Im Rahmen von Untersuchungen zur AD wurden auch so genannte antimikrobielle Peptide/Proteine (Psoriasin,  $\beta$ -Defensin, Dermcidin) überprüft. Schon 1996 wurde in einer Studie die vermehrte Expression des Psoriasin-Gens innerhalb des perivaskulären zellulären Infiltrates bei LS entdeckt. Dagegen wurde bei LS in atrophischen Gewebsstellen ohne Inflammation nur sehr wenig Psoriasin gefunden (Algermissen et al., 1996). Eine neue Studie von 2009 zeigt, dass Psoriasin eine Rolle in der Abwehrfunktion der Haut gegenüber dem Bakterium *Escherichia coli* spielt und nicht nur bei Atopie, sondern auch bei künstlicher Störung der Hautbarriere erhöht wird (Gläser et al., 2009).

Gleiche gilt für  $\beta$ -Defensine, die von den Epithelzellen der Haut oder der Lunge sezerniert werden und als kationische Peptide die Bakterienzellwände zerstören. Auch sie wurden mit der Entstehung der AD in Zusammenhang gebracht (Prado-Montes de Oca et al., 2007). Eine weitere Studie belegte, dass  $\beta$ -Defensin-2 bei inflammatorischen Hautkrankheiten vermehrt in den epidermalen Keratinozyten gebildet wird, in den Keratinozyten gesunder Haut jedoch nicht (Rieg et al., 2004).

Gambichler et al. (2009) untersuchten das Auftreten antimikrobieller Peptide bei Patienten mit LS. Es zeigte sich auch hier, dass das humane  $\beta$ -Defensin-2 Gen wie auch dessen Protein im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant erhöht waren. Gleiches galt für Psoriasin.

Die Störungen in der Bildung der antimikrobiellen Proteine schließen in der Regel die komplette Haut ein. Zur Therapie werden hier Calcineurininhibitoren, wie z.B. Protopic, eingesetzt, die auch bei LS als Therapie verwendet werden und zu einer vollständigen Regeneration der Epidermis führen können.

Hier schließt sich automatisch die Frage an, ob auch die intakten Präputien bzw. der Genitalbereich allgemein von der gestörten Produktion dieser antimikrobiellen Proteine betroffen sind? Spielen die antimikrobiellen Peptide eine sekundäre Rolle aufgrund des erhöhten Risikos einer lokalen Infektion bei bestehendem LS oder sind diese Peptide

beziehungsweise ihre gesteigerte Expression Teil der allgemeinen Pathogenese des LS, da sie eine Entzündungsreaktion und damit das Risiko einer dermatotropen AI steigern?

#### **4.6.2.2 Filaggrin**

Eine andere Hypothese geht von der lokalen Manifestation eines systemischen Geschehens aus. 2006 wird die „loss-of-function-Mutation“ im FLG-Gen als eine Ursache der AD-Entstehung genannt. FLG ist ein Protein der Haut, durch Chromosom 1q21 kodiert, welches in der endgültigen Differenzierung der Keratinozyten eine Rolle spielt. FLG ist für die strukturbildenden Funktionen der Epidermis zuständig. Es gibt zwei Mutationen im FLG-Gen, die mit dem Auftreten einer AD sehr stark vergesellschaftet sind: R510X und 2282del4. Durch diese Mutationen kommt es zur reduzierten FLG-Expression innerhalb der Haut bei Patienten mit AD. Dies hat einen erhöhten transepidermalen Wasserverlust zur Folge, wodurch die Haut trocken wird (Brown und Irvine, 2008). Beide Mutationen könnten zu einem vollständigen Verlust der FLG-Expression führen (Irvine und McLean, 2006). Palmer et al. (2006) vermuteten, dass eine homozygote Mutation mit einem vollständigen Verlust des Proteins einhergeht. Howell et al. (2009) zeigten ebenso, dass die reduzierte FLG-Expression bei den Patienten mit AD in befallenen Hautarealen auftritt. Sie argumentierten allerdings für ein komplexeres Geschehen: Die atopisch entzündliche Veränderung der Haut führt zu erhöhter Produktion von Interleukin 4 (IL) und IL 13. Diese wiederum beeinträchtigen die Expression von FLG, insbesondere bei Vorliegen einer Mutation im FLG-Gen. Rogers et al. (2007) und Morar et al. (2007) zeigten eine ebensolche Assoziation zwischen der AD und der FLG-Mutation auf. Ein solcher Zusammenhang wird somit heute als zentral für die AD-Genese aufgefasst und auch bei anderen Dermatosen vermutet.

So wird auf FLG-Mutationen bei Alopecia areata (kreisrunder Haarausfall) hingewiesen. Der epidermale Defekt geht mit einer schwereren Form der Alopecia areata einher (Betz et al., 2007). Meyrick Thomas et al. (1983) untersuchten das Vorhandensein von Alopecia areata bei gleichzeitig bestehendem LS. Sie fanden heraus, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe AI wie die Alopecia areata verstärkt bei LS-Patienten vorkommt. Wallace (1971) konnte dies bei seinen Patienten allerdings nicht bestätigen. Ebenso

finden Weichenthal et al. (2007) und Zaho et al. (2007) keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Psoriasis und FLG.

Ein Zusammenhang zwischen der FLG-Mutation und dem Auftreten von Asthma in Zusammenhang mit bestehender AD wird kontrovers diskutiert. Palmer et al. (2006) stellten einen Zusammenhang her, während Rogers et al. (2007) keinen eindeutigen Hinweis auf eine Vergesellschaftung von FLG-Mutation und Asthma gefunden haben.

Hier erheben sich nun weitere Fragen. Könnte dieses bei Patienten mit AD vorgefundene systemische Geschehen um das FLG-Gen die Ursache auch für einen LS darstellen? Ein gesetzter Reiz wäre dann der unterstützende Auslöser? Lässt sich ein solches FLG-Defizit auch in der LS-Haut feststellen? Ein in diese Richtung deutendes Ergebnis findet sich bei Frauen mit LS der Vulva und SCC (Carlson et al., 1998). Dies stützt die Vermutung, dass es sich bei AHD und LS um zwei durch eine gemeinsame Wurzel eng verbundene Krankheitsbilder handelt, die deshalb gehäuft gemeinsam auftreten. Durch eine Veränderung der Hautstruktur, wie sie aus der FLG-Mutation resultiert, könnte sich der LS leichter an Nicht-Prädilektionsstellen der AD manifestieren.

In dieser Dissertation wurden die LS-Präparate lediglich histologisch untersucht und nicht auf das Vorhandensein einer FLG-Mutation bzw. die Höhe der FLG-Produktion.

#### **4.6.2.3 Androgenrezeptoren**

Auch Androgenrezeptoren wurden in diesem Zusammenhang untersucht. Mit zunehmender Progression eines genitalen wie auch extragenitalen LS vermindert sich deren Zahl. Hierbei spielt die Tatsache eine bedeutsame Rolle, dass es bei Mädchen oft zu einer Spontanremission des LS bei Beginn der Menarche kommt. Dementsprechend wird eine hormonelle Beteiligung bei der Pathogenese des LS vermutet (Clifton et al., 1999).

#### **4.6.3 Gesteigerte Entzündungsreaktion**

##### **4.6.3.1 Autoantikörper**

In neueren Untersuchungen wurden bei Patientinnen mit LS häufig Antikörper gegen das EZM-Protein (EZM 1 74% der Fälle) (Oyama et al., 2003) oder die Basalmembran

(30% der Fälle) (Howard et al., 2004) nachgewiesen. Die gefundenen Antikörper gehörten vorrangig der Gruppe IgG<sub>2</sub> an (Chan et al., 2004; Howard et al., 2004) und richteten sich sehr häufig gegen eines der wesentlichen Basalmembranproteine, dem BP180 (Kollagen XVII) (Baldo et al., 2010; Howard et al., 2004). Die Höhe der Anti-EZM 1 Titer korreliert mit Zeitdauer und Hartnäckigkeit der Erkrankung (Oyama et al., 2004). Hier bleibt die Frage nach dem Auslöser dieser Autoaggression offen. Bei der AD finden sich IgE vermittelte Reaktionen. Möglicherweise liegt hier ein Unterschied - bei gleicher Ausgangssituation – im Verlauf der Erkrankungen LS und AD.

#### **4.6.3.2 Beteiligung des zellulären Immunsystems**

Eine weitere systemische Komponente bei der möglichen Entstehung von LS und AD stellt die Beteiligung des zellulären Immunsystems dar. Eine Aktivierung von T-Lymphozyten, Dendritischen Zellen, Makrophagen, Keratinozyten, Mastzellen und eosinophilen Granulozyten ist charakteristisch für die AD (Akdis et al., 2006).

Lymphozyten lassen sich morphologisch nicht scharf voneinander unterscheiden. Sie exprimieren aber abhängig von ihrem Differenzierungs- oder Aktivierungszustand ein charakteristisches Profil von Oberflächenmolekülen, das ihre diagnostische Differenzierung erlaubt. Diese Oberflächenmoleküle werden deshalb auch Differenzierungsmarker oder „Cluster of Differentiation“ (CD) genannt.

Die Akutphase der AD wird von der T<sub>H</sub>2-Zellantwort (T-Helferzellen/TH) dominiert. Diese T<sub>H</sub>2-Zellen sind in die entzündlich veränderte Haut eingewandert und es kommt dort nun zur Produktion von IL4, IL5 und IL13. IL4 und IL13 spielen vor allem bei der Initialen Phase der Gewebsinflammation eine Rolle. Die vermehrte Produktion von IL4 führt zu einer verstärkten Expression von IgE-Rezeptoren auf antigenpräsentierenden Zellen (Langerhanszellen, Makrophagen). In der Phase der chronischen AD dominiert die T<sub>H</sub>1-Immunantwort. Hier wird v.a. Interferon gebildet (Akdis et al., 2006).

Bei Patienten mit einer AD spielen vor allem die CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>2-Helferzellen eine Rolle. Akdis et al., Hennino et al. sowie Oflazoglu et al. zeigen, dass auch die CD8<sup>+</sup> T-Zellen eine mögliche Rolle bei Patienten mit AD spielen (Hanifin, 2009).

Für den Entzündungsprozess bei LS stellte Regauer 2004 dar, dass er durch Lymphozyten vermittelt wird und charakteristischerweise ein lymphozytenreiches Gewebsinfiltrat vorliege. Beim beginnenden LS traten die Lymphozyten vorrangig an der Basalmembran auf, während im Spätstadium die Atrophie und Sklerose im Vordergrund standen und kaum lymphozytenreiches Infiltrat vorhanden war. Bei Frauen mit LS der Vulva fanden sich CD4+:CD8+ -Verhältnisse von 1,15 zu 5,1 (Regauer, 2005). Die intraepidermalen Lymphozyten bestanden vorwiegend aus CD8+ T-Zellen, welche für die Zerstörung der Keratinozyten zuständig sind (Regauer et al., 2005). In lymphozytischen Ansammlungen bei Frauen und Männern mit genitalem LS und damit einhergehender Vaskulitis fanden sich zu großen Teilen CD20+ B- und CD4+ T-Zellen (Regauer et al., 2004b).

Farrell et al. (1999b) berichteten bei Frauen mit genitalem LS (mittleres Alter 58,2 Jahre) ebenfalls eine stark erhöhte Anzahl von CD4+ und CD8+ Zellen innerhalb der inflammatorischen Zone, während die Zone der Sklerose mäßig und die unteren Epidermisschichten kaum CD4+ und CD8+ Lymphozyten aufwiesen. 1991 fanden Carli et al. bei 12 untersuchten Frauen mit LS vor allem CD2+ und CD3+ Antigene. Das CD4/CD8-Verhältnis variierte zwischen 2:1 und 1:1 (Carli et al., 1991). Im Serum hingegen fanden sich hingegen keine erhöhten Lymphozytenwerte (Scrimin et al., 2000).

Lukowsky et al. (2000) beschrieben zum ersten Mal das Vorhandensein von klonal expandierten T-Zellen im infiltrierte Gewebe bei Patienten mit LS. Sie fanden klonale T-Zellen in 19 von 39 (49%) dieser Patienten. Regauer demonstrierte 2004 mit dem Nachweis eines monoklonalen gamma T-Zell-Rezeptors im Lymphozyteninfiltrat bei LS-Patienten eine klonale T-Zell-Population. Zu welchem Zeitpunkt sich die T-Zellklone bilden ist jedoch unklar. Klonale T-Zellen treten typischerweise bei Lymphomen auf. Eine neoplastische Erkrankung wird aber von der Autorin, ebenso wie von den vorher zitierten Autoren; ausgeschlossen. Aber die aus dieser Situation resultierende Immundysregulation könnte zur Entstehung eines SCC bei LS-Patienten beitragen. Aus diesem Grund empfiehlt sie eine Langzeitüberwachung von LS-Patienten, bei denen ein monoklonaler gamma T-Zell-Rezeptor nachgewiesen wurde (Regauer, 2005). In einer weiteren Studie an 33 männlichen Patienten mit genitalem LS wurden die klonalen T-

Zellpopulationen mittels PCR analysiert. Es zeigte sich nur ein geringer Prozentanteil an T-Zell-Rezeptor-DNA. Diese Tatsache lässt eher auf eine lokale Veränderung, eine reaktive klonale Vermehrung auf ein lokales infektiöses Antigen, schließen (Regauer und Beham-Schmid, 2006). Anhand immunhistochemischer Untersuchungen an Patienten mit LS wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch Interferon vermittelte Rekrutierung zytotoxischer T-Zellen ein sich selbstverstärkender Mechanismus ausgelöst wird. Dies würde für eine AI sprechen (Wenzel et al., 2007).

Eine weiterführende Untersuchung von Lymphozyten aus den LS-befallenen Präputien der Patienten könnte sich an diese Dissertation anschließen, um diese Frage beantworten zu helfen.

#### **4.6.3.3 Langerhanszellen**

Langerhanszellen (= Dendritische Zellen) sind Zellen des Immunsystems, die sich aus T-Zellen entwickeln. Sie haben die Aufgabe, vorher als fremd erkannte Antigene T-Lymphozyten zu präsentieren. Es kommt auf ihrer Oberfläche zu einer gesteigerten Expression bestimmter Zelloberflächenrezeptoren und somit zu einer verstärkten spezifischen zellulären Immunabwehr. Das Auftreten dieser Langerhanszellen wurde bei der AD schon beschrieben (Elentner et al., 2009; Gros et al., 2009). Wenn eine AD sich klinisch verschlechtert, findet sich eine höhere Anzahl von Langerhanszellen in der Haut (Potapova et al., 2008).

Carli et al. (1991) berichteten von erhöhten Zahlen an CD1a<sup>+</sup>-LZ, können aber keine Korrelation zur Menge des Infiltrats und zur Histologie des LS aufzeigen. Rotsztejn et al. (2006) fanden eine erhöhte Anzahl von LZ bei beginnendem LS, jedoch nicht in den Spätformen des LS und SCC. Sie stellen dar, dass die Langerhanszellen ein möglicher Risikofaktor bei der Entstehung des SCC sein könnten. Raspollini et al. (2009) hingegen fanden keine signifikant unterschiedlichen Zahlen an LZ bei Patientinnen mit LS und solchen mit LS und beginnendem SCC und widersprechen damit der Hypothese von Rotsztejn et al..

Die Rolle der Langerhanszellen bei der Entwicklung eines LS ist noch nicht geklärt. Auch hier könnte sich ein Unterschied in der Pathogenese von LS und AD aufweisen lassen.

#### **4.6.3.4 Plasmazellen**

Über die Bedeutung von B-Zellen bei AD wird nur selten berichtet. Die Veränderungen der B-Zell-Untergruppen sollen diagnostischen Wert haben (Lee et al., 2010). Bei der systemischen Sklerose ist die Zahl der CD19 exprimierenden B-Zellen erhöht (Tsuchiya et al., 2004). Scrimin et al. (2000) konnten bei Patientinnen mit LS der Vulva – allerdings im Serum – keine CD19 und CD21 Zellen nachweisen und werteten dies als Beleg gegen einen Autoimmunprozess bei LS.

#### **4.6.3.5 Human Leukozytenantigen-System**

Der sogenannte Major Histocompatibility Complex (MHC) liegt beim Menschen auf dem Chromosom 6 und kodiert für die so genannten HLA-Antigene. Er kodiert drei Typen von MHC Klasse I-Molekülen: HLA A, HLA B und HLA C, die auf der Oberfläche aller kernhaltigen Zellen des Organismus Peptide für CD8+ T-Zellen präsentieren. Die MHC Klasse II Moleküle des Menschen sind unter dem Namen HLA DR, HLA DP und HLA DQ bekannt und präsentieren antigene Peptide für die CD4+ T-Helferzellen. Die Expression von MHC II-Molekülen ist beschränkt auf dendritische Zellen, Monozyten, Makrophagen und B-Zellen.

Ebenso wie das CD-System wird auch das HLA-System im Bezug auf den LS untersucht, um eine genetische Prädisposition des LS zu bestätigen. Frühe Untersuchungen können eine Häufung von HLA-Antigenen bei Patienten mit LS nicht belegen (Harrington und Gelsthorpe, 1981; Meyrick Thomas et al., 1984). In späteren Studien wird dies jedoch der Fall: Purcell et al. (1990) finden bei ihren Patienten signifikante Assoziationen mit HLA A29 und HLA B44 und zusätzlich einen starken Zusammenhang mit HLA B8 und DR3. In einer Studie von 1995 wird das Auftreten von HLA Antigenen an 84 kaukasischen Frauen mit LS erforscht. Die Klasse I zeigt keine signifikante Assoziation mit LS, während innerhalb der Klasse II das HLA DQ7 Antigen bei 50% der Fälle signifikant erhöht ist (Marren et al., 1995a). Eine Untersuchung an 30

Mädchen mit LS zeigt, dass das HLA DQ7 Antigen in 66% der Fälle in beginnendem LS gegenwärtig ist, dagegen nur in 31% der Kontrollen auftritt. Fünf, d.h.17% der Kinder sind homozygot für DQ7. Ein homozygoties Merkmal könnte eventuell dazu führen, dass sich der LS frühzeitig klinisch manifestieren könnte. Im Erwachsenenalter sind keine Homozygotien gefunden. Dies lässt den Schluss zu, dass die Homozygotie den Zeitpunkt des Ausbruches mitbestimmen könnte (Powell et al., 2000). Azurdia et al. (1999) finden bei Männern keinen Unterschied zwischen den Probanden und der Kontrollgruppe bezüglich HLA A1, B8, DR3/17 sowie DQ2. Lediglich eine nicht signifikante Erhöhung von HLA DQ7 konnte erfasst werden. Einen interessanten Ansatz zeigen Sentürk et al. 2004. Sie untersuchen die HLA-Allele (HLA B08 und B18) einer Familie, in der vier von fünf Geschwistern an einem LS erkrankt sind. HLA B8 und HLA B18 wird in allen vier Geschwistern mit LS gefunden, jedoch nicht in der gesunden Schwester. Diese Entdeckung könnte einen Zusammenhang zwischen LS und HLA B8 und B18 nahelegen (Sentürk et al., 2004). In 14 Fällen von LS der Vulva wird eine vermehrte HLA-DR-Expression gefunden (Farrell et al., 1999b).

Die Erforschung der Zusammenhänge von HLA und LS zeigt sehr differenzierte Ergebnisse auf: bestimmte Haplotypen der HL-Antigene (HLA DR und HLA DQ) fördern einerseits die Entwicklung eines LS, andererseits sollen sie vor der Entstehung schützen (Gao et al., 2005). In einer Studie von 2006 werden HLA-Marker bei familiärem LS untersucht. Es ergibt sich eine intrafamiliäre Assoziation zwischen bestimmten HLA-Haplotypen und LS sowie Schilddrüsenantikörpern (Aslanian et al., 2006).

Diese neueren Befunde legen einen Zusammenhang zwischen HLA und LS auf der Basis eines umfassenden Autoimmun-Geschehens nahe. Dabei wird berücksichtigt, dass in der Untersuchung der HLA-Gene methodische Fortschritte gemacht wurden und Studien aus früherer Zeit deswegen eventuell nicht in ihrer Aussage zu beachten sind. In dieser Dissertation wurden die histologischen Proben nicht auf das Vorhandensein von HLA-Klassen getestet. Somit könnten weitere Studien an diesem Punkt zu einem verbesserten Verständnis beitragen.

#### 4.6.4 KÖBNER-PHÄNOMEN

Das KÖbner-Phänomen oder isomorphe Reizeffekt wurde nach dem deutschen Hautarzt Heinrich KÖbner benannt. Darunter wird der Effekt verstanden, dass neue Krankheitsherde einer Dermatose an bislang unbetroffenen Hautpartien entstehen, die mechanisch oder durch eine Infektion gereizt wurden.

Alle Jungen der Studie, die eine sekundäre Phimose aufwiesen, wurden nach einem auslösenden Ereignis befragt. Insgesamt gab es bei neun Jungen interessante Aspekte mit erinnerlichen auslösenden Ereignissen. Entweder wurde die Restverklebung des Präputiums selbst gelöst, es kam zu einer Re-Phimose nach vorangegangener Circumcision oder die Phimose entstand nach Selbstmanipulation (siehe Abschnitt 3.6.4.1). All diese Nebenfunde bei der Erhebung der Daten zeigen, dass ein gesetzter Reiz der auslösende Faktor für die Entwicklung des LS sein kann.

Man geht heutzutage davon aus, dass eine Circumcision in der Mehrheit der Fälle bei noch nicht zu weit fortgeschrittenem LS eine kurative Maßnahme ist (Depasquale et al., 2000; Marini et al., 2005), aber dennoch werden bisweilen Ausnahmen angeführt. Stühmer beschreibt 1928 zwei Männer mit narbiger Atrophie der Glans nach vorangegangener Circumcision. Der Heilungsverlauf nach Circumcision verlief zunächst unauffällig. Erst später kam es zu einer obliterierenden, atrophischen Schrumpfung der Oberhaut der Glans und des Präputiumrestes. Er war der Ansicht, dass das Bild der BXO erst durch die Circumcision ausgelöst wurde (Stühmer, 1928). Dieser Befund lässt sich ebenso mit Hilfe des KÖbner Phänomens erklären. Ungeklärt ist hier nämlich, welche Art der Circumcision Stühmer durchgeführt hat und ob möglicherweise die BXO schon vor der Circumcision vorlag. Auch durch die durchgeführte Circumcision, die Stühmer beschreibt, wird ein Reiz gesetzt, der als Auslöser für den LS funktionieren könnte. Aus genau diesem Grund hätte sich bei den Jungen der aktuellen Datenerhebung der LS in manchen Fällen so rapide entwickeln können. Wäre eine Circumcision regelhaft ein Auslöser für einen LS, müssten allerdings viel mehr Jungen und Männer nach einer rituellen Beschneidung an einem LS erkranken. Zu diesem Sachverhalt lassen sich in der Literatur jedoch keine Angaben finden. Meyrick Thomas et al. diskutieren 1987 in ihrer Veröffentlichung, ob der LS die Glans des Penis schon vor der Circumcision betroffen habe, oder ob er erst nach der Circumcision entstanden

sei. Dennoch raten sie zu einer Circumcision, da dadurch sowohl die Phimose als Ergebnis des LS wie auch die Besserung der Symptome durch den LS behoben werden würde (Meyrick Thomas et al., 1987).

Das Köbner-Phänomen wurde beispielsweise bei Frauen bilateral auf beiden Seiten der Schulter unter eng anliegenden BH-Bügeln histologisch gesichert. Gleichzeitig hatten diese Frauen zum Teil auch einen LS im Genitalbereich. Auch nach Trauma, nach chirurgischer Narbenbildung, nach Sonnenbrand sowie nach Injektionen wurden die typischen Läsionen eines LS schon beschrieben (Ronnen et al., 1987; Todd et al., 1994). Die Entstehung eines LS in Narbengewebe wurde von Pock (1990) erläutert. Der LS wurde auch im Zusammenhang mit sexuellem Missbrauch an jungen Mädchen beschrieben (Harrington, 1990; Warrington und San Lazaro, 1996). 1987 erbrachte Flentje et al. mit histologischen Untersuchungen den Beweis, dass Epithel-Ulzerationen nach sogenannten Präputial-Lösungen im Vorschulalter auftreten und somit Voraussetzungen für die Ausbildung von Narben-Kontrakturen schaffen (Flentje et al., 1987). Neuere Untersuchungen von 2010 bestätigen histologisch das Auftreten von LS innerhalb eines Tattoos bei einem 33-jährigen Mann (Arun et al., 2010). In ähnlicher Richtung, die Entstehung des LS über „Köbnerization“, argumentieren Powell und Wojnarowska (2001) in ihren Untersuchungen. In 77% der Fälle nennen sie die Möglichkeit eines sexuellen Missbrauches und erhöhter Infektionsraten als ursächliche Faktoren.

Einen Zusammenhang zwischen dem Köbner-Phänomen und der Psoriasis ist heute bewiesen (Weiss et al., 2002). Die obigen Befunde sprechen dafür, dass das Köbner-Phänomen auch bei der Entstehung des LS eine Rolle spielt.

#### **4.6.5 Genetische Hypothese**

Die Frage nach der Vererbung des LS konnte in dieser Dissertation nur ansatzweise geprüft werden. Die Befragung der Jungen und ihrer Eltern ergab keinen eindeutigen Hinweis für ein gehäuftes Auftreten von Phimosen innerhalb der Familie bei Jungen mit Phimose ( $p = 0,59$ ). Kein Vater der befragten Jungen konnte als Grund für seine damals bestehende Phimose einen LS angeben. Somit kann hierdurch eine genetische Komponente nicht beschrieben werden.

Die Frage nach einem vermehrten Auftreten von Ekzemen, Rhinitis/Asthma und Allergien innerhalb der Familien von Jungen mit Phimose erbrachte keine signifikanten Zusammenhänge. Bei den erfassten Daten der Familienanamnese handelte es sich um eine Selbsteinschätzung der Familienangehörigen der Patienten. Somit liegt eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Bewertung der Aussagen vor. Die Frage nach Allergien innerhalb der Familie wird in den Erlanger Atopiekriterien nicht berücksichtigt.

Innerhalb der Kinderanamnese wurde die Frage nach einer bestehenden AD bei Jungen mit Phimose gestellt. Aus dieser alleinigen Patientenaussage lässt sich keine Signifikanz für das Vorliegen einer AD bei Patienten, die an einer LS-bedingten Phimose leiden, ermitteln. Dieses Ergebnis könnte daran liegen, dass Minimalformen der AD oft nicht diagnostiziert werden und somit nicht berücksichtigt werden. Das Ganze zeigt eine Schwierigkeit bei der durchgeführten Datenerhebung auf: Eine Befragung ist unsicherer als eine klinische Begutachtung. Die Erinnerungen der Patienten und deren Eltern können lückenhaft sein und die Bewertungen verschiedener Merkmale durch den Einzelnen mögen verschieden stark ausgebildet sein. So könnte beispielsweise eine Mutter mit drei Kindern die trockene Haut ihres, an der Studie teilnehmenden Jungen, eventuell besser einschätzen, da sie seine Haut mit der seiner Geschwister vergleichen kann. Um diese Fehlerquellen zu minimieren, wurden alle 97 Patienten der Studie klinisch untersucht.

Einen Hinweis auf eine mögliche genetische Komponente könnten die Daten dieser Untersuchung zu Geschwistern und ZP mit Phimose und LS liefern. Die altersverschiedenen Geschwisterkinder litten alle weder an LS noch an einer AHD. Jedoch zeigte sich bei zwei ZP, dass alle Jungen einen LS aufwiesen und drei der vier Jungen zusätzlich an einer AHD erkrankt waren. Statistisch lässt sich hier aufgrund der geringen Fallzahlen kein signifikanter Zusammenhang herstellen. Meyrick Thomas und Kennedy beschrieben 1986 zum ersten Mal das Auftreten von genitalem LS bei einem eineiigen weiblichen ZP und versuchten damit die Theorien einer genetischen Komponente von LS zu erhärten. Das ZP entwickelte in einem Abstand von sechs Monaten einen LS, weder ihre jüngere Schwester noch ihre Eltern waren von LS betroffen. Die Autoren stellten die Frage, ob das Auftreten von LS bei ZP aufgrund derselben Umgebungsfaktoren entstände und keine genetische Komponente trüge. Bei

genetischer Beteiligung könnten ansonsten sowohl Eltern wie auch Geschwisterkinder an LS erkranken (Meyrick Thomas und Kennedy, 1986). Cox et al. (1986) fanden im selben Jahr den LS bei einem zweieiigen ZP. Auch hier war die ältere Schwester nicht betroffen. Das Auftreten von LS an Geschwisterkindern bzw. Eltern und Geschwistern wird mehrfach in der Literatur dargestellt. Barker und Gross (1962) beschrieben das Auftreten von LS bei zwei Schwestern und Murphy et al. (1982) bei drei Schwestern. Wallace verzeichnete schon 1971 in seiner Veröffentlichung fünf Fälle zum Auftreten von LS innerhalb der Familie: Mutter und Tochter, Mutter und Sohn, drei Schwestern, Bruder und Schwester sowie zwei Brüder (Wallace, 1971). Auch 1987 und 1994 wurde das Auftreten innerhalb einer Familie von Shirer und Ray (1987) und Sahn et al. (1994) festgehalten.

In dieser Datenerhebung waren bei den GP und ZP keine weiteren Personen innerhalb der Familie an LS erkrankt.

Somit bleibt die Frage nach einer genetischen Komponente bei der Entstehung von LS bzw. zwischen LS und AHD offen. Allerdings legen einige, leider unsystematische Beobachtungen in der Literatur wie auch der oben angeführte auffällige Nebenbefund an den ZP eine solche nahe. Um eine valide Aussage treffen zu können, müsste dieser Sachverhalt genauer an einer größeren Fallzahl dokumentiert werden und die Geschwister bzw. Eltern über einen längeren Zeitraum beobachtet werden.

#### **4.6.6 Blaschko Linien**

Eine Hypothese zur Entstehung des LS bezieht sich auf die so genannten BL. Die BL sind bereits in der Embryogenese festgelegte Ausbreitungswege von Zellen. Hautveränderungen können sich entlang dieser Linien anordnen und so zu auffälligen Formen führen. Benannt wurden die BL nach dem Erstbeschreiber Alfred Blaschko (1858 - 1922), einem Berliner Dermatologen. Bei extragenitalem LS ist das Phänomen schon mehrfach beschrieben worden. Libow und Coots (1998) beschrieben den ersten Fall eines extragenitalen LS entlang der BL an einer 25-jährigen weißen Frau. Deren linke Seite des Abdomens, der Flanke und des Rückens war in einer S-Form mit LS befallen. Choi et al. (2000) stellten bei einem 20-jährigen Koreaner den LS dar, der sich

an der lateralen Brustwand bogenförmig ausbreitet. Auch ein Auftreten anhand der BL im Gesicht wurde von Kaur et al. (2002) sowie Kim und Lee (2007) berichtet.

Ein Zusammenhang zwischen einem extragenital aufgetretenen LS und BL wurde somit mehrfach erläutert, das Vorkommen bei genitalem LS wurde bis jetzt noch nicht in der Literatur erfasst, ebenso wenig wie der Verlauf der BL im Genitalbereich. Umso interessanter ist jedoch die Tatsache, dass es auch beschriebene Fälle einer AD gibt, die sich entlang der BL ausbreitet (Hladik et al., 2005).

Dies lässt den Schluss zu, dass es sowohl bei LS als auch bei AD ein Auftreten entlang der BL gibt. Könnte sich daraus auch ergeben, dass LS und AD in einem tieferen Zusammenhang stehen? Weiterführende Untersuchungen zu diesem Thema müssten klären, inwieweit die BL im Genitalbereich vorkommen bzw. wo diese verlaufen. Daran würde sich die Frage anschließen, ob es auch im Genitalbereich LS-Fälle gibt, die sich entlang dieser Linien ausbreiten.

#### **4.6.7 Andere Autoimmunerkrankungen**

In der Literatur wird häufig erwähnt, dass Patienten mit LS übermäßig oft an anderen AI leiden. So fanden Meyrick Thomas et al. (1983) heraus, dass von 25 untersuchten männlichen Patienten mit LS 20% an einer AI litten, während in der ebenfalls 25 Patienten großen Kontrollgruppe keine AI nachgewiesen wurden.

Eine Studie von 1974 untersuchte das Vorhandensein von Autoantikörpern bei 25 Frauen mit LS. Nach Goolamali et al. (1974) wiesen 40% der Patientinnen Schilddrüsenantikörper (thyroid cytoplasmatic antibodies) und 44% dieser Frauen Antikörper gegen die Parietalzellen des Magens auf. Diese Zahlen waren signifikant höher als in der dazugehörigen Kontrollgruppe. Harrington und Dunsmore (1981) überprüften 50 Frauen mit LS, wovon 17 (34%) mindestens eine AI angaben, in ihrer gleich großen Kontrollgruppe hingegen nur zwei. Von den Verwandten ersten Grades der Patientinnen mit LS hatten 18 eine AI, in der Kontrollgruppe waren es sieben. Hierbei waren die perniziöse Anämie und der Diabetes signifikant häufiger. Eine große Studie mit 350 untersuchten Frauen mit LS gab an, dass 21,5% an mindestens einer AI litten und bei 42% der Patientinnen Autoantikörper mit einem Titer von  $> 1:20$

nachgewiesen wurden (Meyrick Thomas et al., 1988). Marren et al. (1995a) entdeckten bei 45 von 84 (54%) kaukasischen Patientinnen mit LS bei ihnen selbst oder ihren Verwandten ersten Grades ein Autoimmunphänomen. In 19% war die Familienanamnese bezüglich einer AI positiv und bei 35% der Patientinnen fanden sich Autoantikörper (Titer >1:80). 2001 untersuchten Powell und Wojnarowska 70 Mädchen mit LS und fand ähnliche Zahlen. 15% der Mädchen litten an einer zusätzlichen AI, in 10% wurden Autoantikörper entdeckt und 65% der Verwandten ersten Grades hatten auch eine AI (Powell und Wojnarowska, 2001).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei Patienten mit LS vermehrt zusätzliche AI diagnostiziert werden. Allerdings bleibt die Frage eines kausalen Zusammenhanges offen.

#### **4.6.8 Infektions-Hypothese**

In der vorliegenden Datenerhebung wurden keine Informationen über eine infektiöse Ursache des LS gesammelt. Ein Zusammenhang mit dem Erreger *Borrelia burgdorferi* wird heute in manchen Literaturquellen angenommen. So identifizierten Eisendle et al. (2008) Borrelien bei Männern und Frauen mit LS in 63% der Fälle. Im Gegensatz hierzu fanden Edmonde et al. und Farrell et al. in ihren Untersuchungen keinen Zusammenhang mit LS (Edmonds et al., 2009; Farrell et al., 1999a). Auch Lukowsky et al. (2000) fanden bei ihren 39 Patienten mit LS in keinem Fall DNA von *Borrelia burgdorferi*. Die Angaben zu einem Zusammenhang mit LS erlauben daher keine eindeutige Aussage.

Ein weiterer auslösender Faktor, der für den LS diskutiert wird, ist die HPV- Erkrankung. In einer Studie von 1998 wurden 23 Präputien bei Jungen im Alter zwischen vier und 14 Jahren mit LS auf das Vorkommen von HPV untersucht. Die Untersuchung mittels Polymerase chain reaction (PCR) und in-situ Hybridisierung zeigte bei 70% dieser Biopsate HPV-DNA. Acht Kontrollpatienten wiesen im Gegenzug dazu keine HPV-DNA auf (Drut et al., 1998). Prowse et al. (2008) untersuchten die Rolle von HPV in der Onkogenese von Peniskarzinomen und kamen zu dem Schluss, dass in 54% der SCC's des Penis HPV-DNA vorlag. Zusätzlich zeigte sich, sowohl im genitalen LS als auch im

Peniskarzinom, dass die Expression des Tumorsuppressorproteins p16<sup>INK4A</sup> mit einer HPV 16/18 Infektion korrelierte.

Lau et al. (1995) untersuchten ebenfalls den Zusammenhang von LS und HPV und fanden mit Hilfe der PCR weder HPV 6 noch HPV 16 innerhalb ihres Kollektivs. Depasquale et al. fanden eine Entwicklung eines SCC in 12 ihrer 522 Patienten mit BXO (2,3%), wobei sieben Patienten zu einem früheren Zeitpunkt bereits circumzidiert worden waren. Die Frage nach der möglichen Verursachung eines SCC durch LS ist schwierig zu beantworten. Unter Umständen besteht schon zum Zeitpunkt der Circumcision ein noch nicht bestätigtes Carcinoma in situ, welches erst nach Circumcision vollständig gesichert und klinisch sichtbar wird (Depasquale et al., 2000).

In 95% der Fälle handelt es sich beim Peniskarzinom um ein SCC (Prowse et al., 2008). In der Mehrheit der Fälle wird heute beschrieben, dass eine nicht durchgeführte Circumcision einen Risikofaktor bei der Entstehung eines SCC darstellt (Gross und Pfister, 2004; Prowse et al., 2008). Nasca et al. (1999) untersuchten das Risiko für die Entwicklung einer malignen Degeneration bei bestehendem LS. Sie fanden heraus, dass in 5,8% ein Karzinom des Penis aus einem bestehenden genitalen LS entsteht. Dies ist der Nachweis, dass Patienten mit LS ein deutlich erhöhtes Risiko haben, an einem SCC des Penis zu erkranken. Auch in dieser Studie wurde HPV-DNA in vier von fünf SCC-Fällen nachgewiesen. Somit könnte HPV möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung des SCC spielen. Einen eindeutigen Zusammenhang zwischen SCC des Penis und LS sicherten Powell et al. (2001) in ihrer Studie. Hierbei wurden in 11 von 20 Patienten mit SCC ein LS histologisch nachgewiesen bzw. war schon früher diagnostiziert worden. 2003 stellten Nasca et al. (2003) die Frage, wie ein LS ein malignes Agens darstellen kann. Möglicherweise könnten die histologischen Veränderungen des LS, wie z.B. der Verlust der normalen Architektur der Haut, einen prämaligen Übergang darstellen.

Die Inzidenz von SCC der Vulva bei Frauen mit LS wird mit 4-5% angegeben. Andere Studien geben Inzidenzen zwischen 25% und 61% an (Powell und Wojnarowska, 1999), wobei die Frage, ob der LS bei Frauen eine Präkanzerose darstellt, bis heute nicht eindeutig geklärt ist (Meffert et al., 1995; Wallace, 1971). Auch Walkden et al. (1997)

geben eine Inzidenz des histologisch gesicherten LS von 28,5% an, während die Inzidenz des LS, die auf dem klinischen Erscheinungsbild begründet ist, bei 57% liegt. Dabei könnte ein milder Verlauf eines SCC der Vulva einen LS verdecken.

Diese Literaturangaben lassen den Schluss zu, dass ein Zusammenhang zwischen LS und der Entstehung eines SCC LS besteht, Kausalität und Ausmaß sind jedoch nicht geklärt.

#### **4.6.9 Ausblick**

Dass es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von LS und AHD gibt, wurde im Rahmen dieser Dissertation belegt. Setzt sich nun der LS eher auf eine AHD auf oder stellt der LS ein Vorläuferstadium der AHD dar? Es gibt in dieser Untersuchung mehr Jungen mit LS als solche mit AHD. Die Zahl der LS-Jungen ohne gleichzeitig bestehende AHD ist größer (15) als die der LS-Jungen mit ebenso bestehender AHD (12) (siehe Abschnitt 3.1.1 Seite 42). Im zeitlichen Ablauf würde sich somit eine AHD eher auf einen LS aufsetzen. In welche Richtung und ob überhaupt ein kausaler Zusammenhang zwischen LS und AHD vorliegt, kann dennoch an dieser Stelle, aufgrund des Studiendesigns, nicht geklärt werden. Anhand der oben in der Diskussion angeführten Punkte lässt sich eher vermuten, dass der LS nicht eine Ursache für das Auftreten einer AHD bildet, sondern dass beide Erkrankungen eher eine gemeinsame Ursache haben. Die Haut, das Immunsystem oder der gesamte Phänotyp muss in Bezug auf die Pathogenese des LS empfänglicher sein. So könnte die bei der AHD/AD vorgeschädigte Haut, z.B. durch die Mutation im FLG-Gen, es dem LS ermöglichen, sich an Nicht-Prädilektionsstellen der AD, nämlich im Genitalbereich, zu etablieren. Es würde sich demnach beim LS um eine lokale pathologische Veränderung aufgrund einer vorbestehenden systemischen Störung im Sinne einer T-lymphozytären Entzündungsreaktion handeln. Hierbei spielt ein noch nicht bekanntes Agens eine auslösende Rolle, welches sich bevorzugt auf vorgeschädigter Haut ausbreiten kann. Dabei könnten lokale Faktoren wie das Köbner-Phänomen oder der Verlauf der BL eine Ursache für die genitale Ausbreitung darstellen. Somit könnte der LS ein Prodromialstadium oder das erste Warnzeichen einer AHD sein.

Ob tatsächlich eine bestimmte zeitliche Abfolge beim Auftreten der beiden Erkrankungen vorliegt, könnte durch eine Untersuchung der genauen Zeitpunkte beider Diagnosen festgehalten werden. Zusätzlich müssten Patienten, die entweder einen LS oder eine AD haben, in Langzeitstudien über mehrere Jahre betreut werden, um das Auftreten der zweiten, bis dahin noch nicht bestehenden Krankheit festzuhalten.

Vielleicht stellt sich der hier vermutete gemeinsame Ursprung von LS und AHD wie folgt dar: Das ursächliche Problem besteht auf der Hautebene. Aufgrund verschiedener Faktoren, wie der genannten FLG-Mutation, kommt es zu einer Barrierefunktionsstörung der Haut. Diese Tatsache fördert das Eindringen von fremden Antigenen, die einen lokalen Krankheitsprozess auslösen. An diesem lokalen Entzündungsherd lassen sich somit alle Zellen der Entzündungskaskade, so z.B. auch Leukozyten finden, die versuchen, die lokale Entzündung zu bekämpfen. Es kommt dort zu einer klonalen Expansion der Lymphozyten und monoklonale T-Zell-Rezeptoren sind zu finden. Diese Kaskade ist für die Entstehung eines LS wie auch in der Pathophysiologie der AD beschrieben worden. Das lässt den Schluss zu, dass beide Erkrankungen diesen gleichen Weg durchlaufen. Der Unterschied besteht darin, dass der LS zur Entwicklung einen anderen bzw. zusätzlichen Auslöser benötigt. Dieser Auslöser könnte ein mechanischer Reiz im Sinne des Köbner-Phänomens sein oder das feucht-warme Milieu wie es beim „buried penis“ vorkommt. Möglicherweise gibt es auch ein bis heute nicht entdecktes, speziell beim LS auftretendes Antigen, welches durch die gestörte Hautbarriere eindringt und lokal genital zu einem Entzündungsprozess mit der nachfolgenden Sklerosierung führt.

In der Literatur wird heute allgemein eine immunologische Verursachung des LS angenommen. Die angeführten Befunde passen zur Vermutung einer gemeinsamen Genese von AD und LS. Danach würde diese über die zelluläre Komponente, aber auf der Basis einer Barrierefunktionsstörung durch die FLG-Mutation in der Haut erfolgen (Hanifin, 2009). Genau aus diesem Grunde wäre die Untersuchung des Geschehens um Lymphozyten und die Bildung von IL 4, IL 13 und FLG bei der LS bedeutsam.

## 5 Zusammenfassung

Der Lichen sclerosus ist eine chronisch sklerosierende Erkrankung der Haut vorrangig im Anogenitalbereich, die bereits 1885 zum ersten Mal von Breisky beschrieben wurde. Für die genaue Diagnose ist eine histologische Sicherung notwendig. Der Lichen sclerosus tritt sowohl bei Frauen, Männern und Kindern auf, wobei sich die Mehrzahl der Literaturquellen auf Frauen beziehen. Klinisch führt der genitale Lichen sclerosus bei Jungen und Männern zu einer Phimose. Exakte Angaben zu Inzidenz sowie Prävalenz sind schwierig zu nennen, die Häufigkeit ist offenbar früher unterschätzt worden. Als kurative Therapie des Lichen sclerosus bei Jungen wird die komplette Circumcision angeführt.

Allgemein wird dabei ein T-lymphozytär vermittelter Entzündungsprozess noch ungeklärter Ursache als Krankheitsauslöser angenommen. Es wird in der Literatur daher über gleichzeitiges Auftreten von Lichen sclerosus und immunologischen Erkrankungen wie der Atopie berichtet. In einer prospektiven klinisch epidemiologischen Studie sollte deshalb die Frage geklärt werden: Besteht ein Zusammenhang zwischen Lichen sclerosus und Atopischer Hautdiathese.

Dazu wurden aus dem alltäglichen Patientenkollektiv einer Kinderchirurgischen Praxis zufällig 92 Jungen rekrutiert, die alle zur Therapie einer Phimose in Behandlung waren. Es wurden nur kaukasische Patienten eingeschlossen, bei denen eine eindeutig medizinische Indikation zur Circumcision bestand. Aus diesen Patienten wurden zwei Gruppen gebildet, die sich nur in einem Punkt unterschieden: Patienten mit (48) bzw. ohne Lichen sclerosus (44). Der Lichen sclerosus wurde histologisch gesichert.

Unter Anwendung der Erlanger Atopiekriterien wurden alle Jungen der Studie in die Kategorien „Atopische Hautdiathese“ bis „keine Atopische Hautdiathese“ eingegliedert, die histologischen Befunde wurden zum klinischen Bild in Beziehung gesetzt. Es wurden in dieser Untersuchung mehrere signifikante Zusammenhänge aufgewiesen. Bestätigt wurden die schon aus der Literatur bekannten Befunde: Sekundäre Phimosen sind hochgradig durch Lichen sclerosus bedingt, das Alter der Jungen mit sekundärer Phimose liegt deutlich über dem derjenigen mit primärer Phimose. Erstmals konnte

gezeigt werden, dass Jungen mit Lichen sclerosus überzufällig häufig gleichzeitig an einer Atopischen Hautdiathese erkrankt sind. Ebenso konnte dargelegt werden, dass der Schweregrad des Lichen sclerosus mit seiner klinischen Ausbreitung korreliert.

Die Ursache des Lichen sclerosus und die Art des Zusammenhanges mit einer Atopischen Hautdiathese ist nicht abschließend geklärt. Die Rolle der gestörten Hautbarriere aufgrund der Filaggrin-Mutation, der antimikrobiellen Peptide und der gesteigerten Entzündungsreaktion mit Vorfinden von Autoantikörpern wird für beide Krankheitsbilder sehr ähnlich beschrieben. Somit liegt möglicherweise dem Lichen sclerosus und der Atopischen Hautdiathese eine gemeinsame Ursache zu Grunde, die zum vergesellschafteten Auftreten führt. Der Lichen sclerosus benötigt lediglich einen weiteren auslösenden Faktor wie möglicherweise das Köbner-Phänomen, um sich dann lokal zu manifestieren. Anscheinend geht diese Manifestation der einer Atopischen Hautdiathese voraus.

Aus den hier vorgestellten Untersuchungsbefunden und der Literaturanalyse ergeben sich zwei Schlussfolgerungen: Bei jeder sekundären Phimose sollte das Vorhandensein eines Lichen sclerosus abgeklärt werden. Der Lichen sclerosus ist möglicherweise ein früher Hinweis auf eine atopische Entwicklung. Patienten mit Lichen sclerosus sollten deshalb in diese Richtung ausführlich untersucht und betreut werden.

## 6 Anhang

### 6.1 Fragebogen 3-Monats-Pilotstudie

**Alter:**

**Phimose:**

Angeboren: ja nein, aufgefallen seit:  
 Komplikationen: nein Rötungen Balanitis Ballonierung andere  
 Familiär: nein Vater Opa Bruder Cousin

**Atopie:** Neurodermitis Allergie „trockene Haut“

Atopie in der Familie:

**Klinik:** V.a. Lichen narbig reizlos  
 distal kurz langstreckig (Rüssel)

**Histologie:** kein LSA gering mittel ausgeprägt

**„Salben“:** Linola HN Andraktim

<b>Kontrollen:</b>	<b>LS</b>	<b>Phimose</b>
	Glansbeteiligung	„schönes“ Ergebnis, Meatus oB
	Meatusbeteiligung	befriedigendes Ergebnis
		Meatusstenose
	Jahreskontrolle Lichen:	

**Uroflow:**

**Bemerkungen:**



## 6.3 Modifizierter Fragebogen

### **Patienten-/Elterninformation** Version 4.0

**Liebe Eltern,**

vielen Dank, dass Sie sich einen Moment Zeit nehmen.

Unter der Leitung von Prof. Dr. Ralf Bauer (Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätskliniken Bonn) findet in Zusammenarbeit mit Dr. Karl Becker, Praxisgemeinschaft für Kinderchirurgie und Kinderanästhesie, Prinz-Albert-Straße 26, in Bonn folgende Untersuchung statt:

#### ***Statistische Erhebung zum Zusammenhang zwischen Lichen sclerosus und Atopie bei Kindern mit Phimose.***

Kinder mit Vorhautverengung (Phimose) leiden nach heutigem Kenntnisstand gelegentlich an einer Hauterkrankung (Lichen sclerosus), die Ursache für die Phimose sein kann. Es wird weiterhin ein Zusammenhang zwischen Lichen sclerosus und einer weiteren Hauterkrankung, der Neurodermitis vermutet. Deswegen möchten wir Ihnen einige Fragen stellen, die sich mit dem Auftreten von Hauterkrankungen bei Ihrem Kind und ggf. in Ihrer Familie befassen. Außerdem schauen wir uns die Haut Ihres Kindes (nur Kopf, Nacken, Hände) an.

Wie Sie dem beiliegenden Fragebogen entnehmen können, möchten wir erfahren, ob bestimmte Erkrankungen (Phimose, Asthma, Allergien, Heuschnupfen, Hauterkrankungen...) in Ihrer Familie gehäuft vorkommen. In einem zweiten Teil werden wir versuchen anhand der Fragen eine Einschätzung darüber zu bekommen, ob bzw. in welchem Maße es Anhaltspunkte für das Vorliegen von oder einen Hang zur Neurodermitis (so genannter Atopie-Score) bei Ihrem Kind gibt. Entsprechend wird gezielt nach bestimmten Symptomen wie Juckreiz, Milchschorf, Ekzem etc. gefragt. Bei den Fragen handelt es sich im Wesentlichen um so genannte geschlossene Fragen. Das heißt es werden jeweils Antwortmöglichkeiten wie „ja, nein, unbekannt“ vorgegeben, ergänzt ggfs. um die Angabe von Zeiten/Zeiträumen.

Ziel der Untersuchung ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen Lichen sclerosus und Neurodermitis/Atopie zu erhärten oder auszuschließen.

Wir hoffen aus den Untersuchungsergebnissen Rückschlüsse auf die Entstehung beider Erkrankungen ziehen zu können.

Die von Ihnen beantworteten Fragen ergeben je nach Beantwortung in der Summe einen Punktwert, der eine gewisse statistische Wahrscheinlichkeit ergibt, an Neurodermitis zu erkranken.

Diesen Punktwert möchten wir statistisch (und selbstverständlich anonymisiert) vergleichen zwischen den Jungs, die wegen der Hautkrankheit Lichen sclerosus operiert werden mussten, und denen, die aus anderen Gründen eine Vorhautverengung, die zur Operation geführt hat, hatten.

Die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über Sie und Ihr Kind erhobenen Krankheitsdaten sowie sonstige mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten über Sie und Ihr Kind werden aufgezeichnet. Es wird gewährleistet, dass Ihre personenbezogenen Daten und die Ihres Kindes nicht an Dritte weitergegeben werden. Bei der Veröffentlichung der Untersuchungsergebnisse in einer wissenschaftlichen Zeitschrift wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Ihre persönlichen Daten und die Ihres Kindes unterliegen dem Datenschutzgesetz.

Die Teilnahme an der Befragung ist freiwillig. Eine Nicht-Teilnahme hat keinerlei Einfluss auf die Behandlung Ihres Kindes, insbesondere sind daraus keine Nachteile zu befürchten. Sie können das Einverständnis zur Teilnahme an der Befragung jeder Zeit ohne Angaben von Gründen zurücknehmen, ohne dass Ihnen/Ihrem Kind hieraus Nachteile entstehen.

# 1. Einwilligungserklärung

Version 4.0E

Name: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Das Original dieser Einwilligungserklärung verbleibt bei den Unterlagen. Eine Kopie der Einwilligungserklärung wird dem Patienten/Erziehungsberechtigten ausgehändigt.

Ich \_\_\_\_\_

(Vorname, Name)

erkläre, dass ich die Patienteninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung:

***Statistische Erhebung zum Zusammenhang zwischen Lichen sclerosus und Atopie bei Kindern mit Phimose***

und diese Einwilligungserklärung erhalten habe.

- Ich wurde für mich ausreichend mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung informiert.
  
- Ich weiss, dass die Teilnahme freiwillig ist.

- Ich weiss, dass ich jederzeit meine Einwilligung, ohne Angaben von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.
- Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über mich/mein Kind erhobenen Krankheitsdaten sowie die sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten über mich und mein Kind aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass unsere personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Bei der Veröffentlichung der Untersuchungsergebnisse in einer wissenschaftlichen Zeitschrift wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Mein/meines Kindes persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.**
- Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

\_\_\_\_\_ den, \_\_\_\_\_

(Ort)

(Datum)

(Erziehungsberechtigter)

\_\_\_\_\_ den, \_\_\_\_\_

(Ort)

(Datum)

(Unterschrift des Prüfarztes)

\_\_\_\_\_  
(Name des Prüfarztes)

# Einwilligungserklärung für Jugendliche

Version 4.0K

Mir \_\_\_\_\_ geboren: \_\_\_\_\_

(Vorname, Name)

wurde erklärt, was eine Phimose ist und dass sie bei der Hauterkrankung Lichen sclerosus entstehen kann.

- Die Ärzte haben mir auch erzählt, was Forschung ist, warum sie die Fragen stellen und was sie damit herausfinden wollen.
- Ich weiss, dass ich die Fragen nicht zu beantworten brauche, wenn ich nicht will. Ich muss mich auch nicht untersuchen lassen, wenn ich das nicht möchte. Alles, was mit der Forschung zu tun hat, ist freiwillig.
- Sobald ich keine Lust mehr habe mich befragen oder untersuchen zu lassen, kann ich die ganze Sache jederzeit beenden.
  - Ich weiß, dass die Ärzte meinen Namen aufschreiben und meine Antworten und wie meine Haut aussieht. Aber wenn sie ihre Forschung machen und die Ergebnisse ausrechnen, wird mein Name nicht mehr auftauchen. Das nennt man Datenschutz. Keiner kann sehen – auch später nicht, dass ich bei der Forschung mitgemacht habe. Meinen Namen zu verraten ist verboten und die Ärzte werden bestraft, wenn die das trotzdem machen.**
- Ich habe das mit der Forschung verstanden und finde das ok, ich habe die ganze Sache auch mit meinen Eltern besprochen und bin damit einverstanden.

Bonn, den \_\_\_\_\_

(Unterschrift vom Patient)

Bonn, den \_\_\_\_\_

(Unterschrift vom Arzt)

# Einwilligungserklärung für Kinder

Version 4.0K

Mir \_\_\_\_\_ geboren: \_\_\_\_\_

(Vorname, Name)

wurde erklärt, was eine Phimose ist, und dass sie bei der Hauterkrankung Lichen sclerosus entstehen kann (Damit bin ich schon viel schlauer als viele Doktoren).

- Die Ärzte haben mir auch erzählt, was Forschung ist und warum sie die Fragen stellen und was sie damit herausfinden wollen. Das finde ich gut.
- Ich weiss, dass ich bei den Fragen nicht antworten brauche, wenn ich nicht will. Ich muss auch nicht untersucht werden, wenn ich das nicht möchte. Alles, was mit der Forschung zu tun hat, ist freiwillig.
- Wenn ich keine Lust mehr habe bei der Forschung mitzumachen, sage ich das einfach und muss dann gar nicht mehr mitmachen.
- Ich weiß, dass die Ärzte meinen Namen aufschreiben und meine Antworten und wie meine Haut aussieht. Aber wenn sie ihre Forschung machen und die Ergebnisse ausrechnen, ist mein Name wieder weg, der bleibt ein Geheimnis. Keiner kann sehen – auch später nicht, dass ich bei der Forschung mitgemacht habe. Meinen Namen zu verraten ist verboten und die Ärzte werden bestraft, wenn die das trotzdem machen.**
- Ich habe das mit der Forschung verstanden und finde das total gut und möchte da gerne mitmachen.

Bonn, den \_\_\_\_\_

(Unterschrift vom Patient)

Bonn, den \_\_\_\_\_

(Unterschrift vom Arzt)

## **Einwilligungserklärung für Klein-Kinder**

Version 4.0KK

**Es gibt eine Frau, die heißt Verena. Die Verena möchte rauskriegen, warum manche Jungs – so wie Du – an der Vorhaut/Mütze vom Pipimann/Penis/Glied**  
*(bitte in der Familie verwendeten Begriff einsetzen)* **operiert werden müssen.**

**Darum fragt die Verena Mama/Papa ein paar Sachen. Dann guckt sie Deine Haut an. Dafür musst Du dich nicht ausziehen. Du bekommst keine Spritze und das tut nicht weh.**

**Wenn Du das trotzdem nicht möchtest, sagst Du einfach: „Nein“. Dann hört die Verena sofort auf mit dem Fragen und dem Gucken.**

**Die Mama oder der Papa hat mir *(Name des Kindes)* vorgelesen, was eine Forschung ist.**

**Von mir aus kann die Verena das machen.**

Mama

Papa

Ich

Arzt

## 2. Fragebogen für Eltern Version 4.0

Laufende Nummer \_\_\_\_\_

Datum der Befragung \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Alter des Kindes \_\_ \_\_ Jahre

Haarfarbe blond:  Ja  Nein

Augenfarbe blau:  Ja  Nein

Sind in der Familie noch weitere Fälle von Phimose bekannt?

Nein

Ja, nämlich: \_\_\_\_\_ (väterl-/mütterlicherseits)

k.A.

Sind in der Familie folgende Erkrankungen bekannt?

Bei wem (Verwandte 1. Grades)?

Nein

Ja, nämlich:

Ekzeme bei \_\_\_\_\_  max. 2 Pkt. \_\_\_\_

Heuschnupfen bei \_\_\_\_\_ (mit Asthma zusammen)

Asthma bei \_\_\_\_\_  max. 1 Pkt. \_\_\_\_

Allergien, z.B. auf Nahrungsmittel, bei \_\_\_\_\_

Wurden bei Ihrem Kind durch einen Arzt folgende Erkrankungen festgestellt?

Nein

Ja, nämlich:

Neurodermitis, festgestellt am \_\_\_\_\_ (Monat. Jahr) \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Heuschnupfen, festgestellt am \_\_\_\_\_ (HS oder BHE)

Bindehautentzündung, festgestellt am \_\_\_\_\_  1 Punkt

Asthma, festgestellt am \_\_\_\_\_  1 Punkt

Es folgen nun einige Fragen zum Befinden Ihres Kindes. Bitte versuchen Sie alle Fragen zu Beantworten.

1. Litt Ihr Kind im Säuglingsalter vermehrt an einem krustigen Hautausschlag auf dem Kopf (Milchschorf)?

Nein  Ja  k.A.  1 Punkt

**Laufende Nummer \_\_\_\_\_**

2. Leidet Ihr Kind unter Juckreiz und kratzt sich an der Haut?  
 Nein       Ja       k.A.
3. Ist der Juckreiz schlimmer, wenn das Kind schwitzt, vor allem auf unbefallener Haut?  
 Nein       Ja       k.A.       3 Punkte (mit Frage 2)
4. Leidet Ihr Kind an Allergien:
- Textilienunverträglichkeiten (z.B. Wollpullover verstärkt Juckreiz)  
 Nein       Ja       k.A.       3 Punkte
  - Metallunverträglichkeiten  
 Nein       Ja       k.A.       1 Punkt
  - Nahrungsmittelunverträglichkeiten  
 Nein       Ja       k.A.       -----
5. Ist Ihr Kind besonders lichtempfindlich, sucht Ihr Kind gerne abgedunkelte Räume auf?  
 Nein       Ja       k.A.       1 Punkt
6. Ist die Haut Ihres Kindes sehr trocken?  
 Nein       Ja       k.A.       3 Punkte
7. Bestanden oder bestehen bei Ihrem Kind Hautveränderungen im Sinne von Ekzemen (gerötete schuppige, vielleicht auch nässende Stellen) an den Ohren?  
 Nein       Ja       k.A.
8. Bestehen oder bestanden kleine Einrisse der oberflächlichen Haut der Ohren, so genannte Rhagaden?  
 Nein       Ja       k.A.       2 Punkte (mit Frage 7)
9. Bestand oder besteht die Bildung von juckenden, prall gefüllten Bläschen an den Handinnenflächen?  
 Nein       Ja       k.A.       2 Punkte
10. Haben Sie an der Haut Ihres Kindes rundliche, teils gerötete Herde mit Schuppung festgestellt (Auftreten vor allem im Wangenbereich)?  
 Nein       Ja       k.A.       2 Punkte
11. Bestand oder besteht an der Fußsohle bzw. am Vorfuß Ihres Kindes eine entzündliche, trockene Reaktion der Haut, die mit kleinen Einrissen einhergehen kann?  
 Nein       Ja       k.A.       2 Punkte

**Laufende Nummer** \_\_\_\_\_

12. Bestanden oder bestehen Hautveränderungen im Bereich der vorderen Brustwand in Höhe der Brustwarzen?  
 Nein     Ja     k.A.     2 Punkte
13. Sind die Mundwinkel oft entzündet bzw. eingerissen?  
 Nein     Ja     k.A.     2 Punkte
14. Haben Sie bei Ihrem Kind sonstige Hautveränderungen im Sinne von Ekzemen (gerötete schuppige, vielleicht nässende Stellen) bemerkt?  
 Nein     Ja     k.A.
15. Waren diese Hautveränderungen in den Ellen- und/oder Kniebeugen lokalisiert?  
 Nein     Ja     k.A.
16. Wann traten diese Ekzeme zum ersten Mal auf?  
\_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (Tag. Monat. Jahr)
17. Sind die Ekzeme mehrmals aufgetreten?  
 Nein     Ja     k.A.
18. Wie lange dauerte etwa ein Schub?  
 Tage     Wochen     Monate     kontinuierlich
19. Waren die Ekzeme schon einmal entzündet, so dass ein Antibiotikum eingenommen werden musste?  
 Nein     Ja     k.A.

Laufende Nummer \_\_\_\_\_

### 3. Fragebogen für die Praxis Version 4.0

Datum der Befragung \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

#### 1) Beobachtungen am Patienten

- Palmare Hyperlinearität ?  
 Nein     unklar     mäßig     stark     max. 2 Pkt. \_\_\_\_
- Hertoghe Zeichen  
 Nein     unklar     mäßig     stark     max. 2 Pkt. \_\_\_\_
- „Dirty neck“?  
 Nein     unklar     mäßig     stark     max. 2 Pkt. \_\_\_\_
- Keratosis pilaris (Frauen zw. 15-20 LJ)  
 Nein     unklar     mäßig     stark     max. 1 Pkt. \_\_\_\_
- Doppelte Lidfalte  
 Nein     unklar     mäßig     stark     -----
- Periorbitale Verschattung  
 Nein     unklar     mäßig     stark     -----
- Pelzmützenförmiger Haaransatz  
 Nein     unklar     mäßig     stark     -----
- Weißer Dermographismus (unbefallene Haut)  
 Nein     Ja     k.A.     3 Punkte
- Akrozyanose  
 Nein     Ja     k.A.     1 Punkt

#### 2) Phimose

Liegt eine primäre Phimose vor?

Ja     Nein

Liegt eine sekundäre Phimose vor?

Ja     Nein

Wenn ja, seit wann \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Laufende Nummer \_\_\_\_\_

### **3) Sonstige Beteiligungen**

- der Glans  Ja  Nein  
 - des Meatus  Ja  Nein  
 - der Urethra  Ja  Nein

### **4) Kontrolltermine**

Auffälligkeiten? Sonstiges?

Datum: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## **4. Beurteilung der aufsummierten Atopie-Punkte** Version 4.0

Die Beurteilung basiert auf einer Fall-Kontrollstudie an insgesamt 1056 Probanden. Angegeben sind die dabei in den Atopie-Punktbereichen beobachteten Anteile: Patienten mit atopischem Ekzem (AE) in Prozent.

<b>Atopie-Punkte</b>	<b>% Anteil an AE</b>	<b>Beurteilung</b>
0 – 3	0	Keine atopische Hautdiathese
4 – 7	5	Atopische Hautdiathese unwahrscheinlich
8 – 9	34	Atopische Hautdiathese unklar
10 – 14	78	Atopische Hautdiathese
15 – 19	97	Atopische Hautdiathese
Über 20	100	Atopische Hautdiathese

Laufende Nummer \_\_\_\_\_

## 5. Auswertung Version 4.0

### 1) Patientenergebnis Atopie Fragebogen

Atopie-Punkte	% Anteil an AE	Beurteilung

### 2) Histologieauswertung

Lichen sclerosus vorhanden?

Ja       Nein

Wenn ja, Stärke:     gering       mittel       ausgeprägt

### 3) Neurodermitisauswertung

Ist eine Neurodermitis vorhanden, die von einem Arzt festgestellt wurde?

Ja       Nein

## 6.4 Farbpalette Haartöne



Quelle: [http://www.lichteshaar.com/catalog/thema\\_05.php](http://www.lichteshaar.com/catalog/thema_05.php)

## 6.5 Ausführliche Ergebnistabellen

### Gegenüberstellung AHD – keine AHD

	AHD	Keine AHD	n
LS-Gruppe	12	36	48
Kontrollgruppe	03	41	44

Tabelle 29: Gegenüberstellung AHD – keine AHD

### Alter der Kinder:

	Min.	Max.	MW	SA	n
LS-Gruppe	4	14	8,67	2,53	48
Kontrollgruppe	1	17	5,30	3,25	44

Tabelle 30: Alter der Jungen am Tag der Befragung, jeweils zu vollen Jahren auf- oder abgerundet

### LS und Art der Phimose

	Sekundär	Primär	n
LS-Gruppe	35	13	48
Kontrollgruppe	02	42	44

Tabelle 31: LS und Art der Phimose

### Art der Phimose und LS

	LS-Gruppe	Kontrollgruppe	n
Sekundäre Phimose	35	02	37
Primäre Phimose	13	42	55

Tabelle 32: Art der Phimose und LS

### Alter der Kinder mit primärer oder sekundärer Phimose

	Min.	Max.	MW	SA	n
Primäre Phimose	1	14	5,36	2,68	55
Sekundäre Phimose	5	17	9,57	2,58	37

Tabelle 33: Verteilung des Alters der Jungen mit primärer oder sekundärer Phimose

### Ausprägung des LS und dessen klinische Ausbreitung II

	Nur Präputium	Glans- oder Meatusbefall	Glans- und Meatusbefall
Ausgeprägter LS	02	04	09
Mittelgradiger LS	01	07	02
Beginnender LS	07	03	00
n	10	14	11

Tabelle 34: Ausprägung des LS und dessen klinische Ausbreitung II

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: porzellanartige narbige Phimose bei LS mit typisch weißlichem Ring .....	15
Abbildung 2: sklerotische Veränderungen der Glans und perifrenulärer Befall mit Frenulum breve .....	15
Abbildung 3: hochgradige LS-bedingte Phimose mit weißlich sklerotischer Vernarbung	16
Abbildung 4: Phimose, kein klinischer Hinweis auf LS .....	16
Abbildung 5: hochgradige Phimose, morphologisch kein LS .....	16
Abbildung 6: Ausgeprägter LS 20 -fach Vergrößerung .....	38
Abbildung 7: Ausgeprägter LS 40 - fach Vergrößerung .....	38
Abbildung 8: Mittelgradiger LS 10- fach Vergrößerung .....	39
Abbildung 9: Mittelgradiger LS 40-fach Vergrößerung .....	39
Abbildung 10: Geringgradiger LS 20- fach Vergrößerung .....	39
Abbildung 11: Geringgradiger LS 40- fach Vergrößerung .....	39
Abbildung 12: Gegenüberstellung AHD - keine AHD und LS .....	43
Abbildung 13: Abbildung zum Zusammenhang AHD/AD und LS .....	45
Abbildung 14: Alter der Jungen am Tag der Befragung, jeweils zu vollen Jahren auf- oder abgerundet .....	46
Abbildung 15: LS und Art der Phimose .....	49
Abbildung 16: Art der Phimose und LS .....	50
Abbildung 17: Alter der Jungen mit primärer oder sekundärer Phimose .....	51
Abbildung 18: Ausprägung des LS und dessen klinische Ausbreitung II .....	59

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studien zur Häufigkeit von LS bei primärer und sekundärer Phimose .....	18
Tabelle 2: Zusammenhang zwischen LS und AD in der 3- monatigen Pilotstudie .....	30
Tabelle 3: Beurteilungsschema der aussummierten Atopie-Punkte .....	40
Tabelle 4: AHD und LS-bedingte Phimose .....	42
Tabelle 5: Zusammenhang ärztliche Diagnose einer AD und Diagnose AHD laut Atopie-Score .....	46
Tabelle 6: Haarfarbe der untersuchten Jungen und LS .....	47
Tabelle 7: Augenfarbe der untersuchten Jungen und LS .....	47
Tabelle 8: Anzahl der Jungen mit einer AHD und Haarfarbe blond .....	48
Tabelle 9: Anzahl der Jungen mit einer AHD und blauen Augen .....	48
Tabelle 10: Vorkommen von Phimosen innerhalb der Familie .....	51
Tabelle 11: Vorkommen von atopischen Erkrankungen innerhalb der Familie/Ver- wandten ersten Grades .....	52
Tabelle 12: Vorkommen von Erkrankungen des atopischen Formenkreises bei den Patienten .....	53
Tabelle 13: Hinweise auf eine AHD bei den befragten Patienten .....	53
Tabelle 14: Hinweise auf eine AHD: Atopische Minimalformen .....	54
Tabelle 15: Häufigkeit einer ärztlich diagnostizierten AD bei den untersuchten Jungen	55
Tabelle 16: Atopische Stigmata der LS-Gruppe .....	56
Tabelle 17: Atopische Stigmata der Kontrollgruppe .....	56

Tabelle 18: Dermales Neurovegetativum .....	57
Tabelle 19: Ausbreitung des LS .....	58
Tabelle 20: Ausprägung des LS und dessen klinische Ausbreitung I .....	59
Tabelle 21: Zusammenhang zwischen klinischer Ausbreitung LS und AHD I .....	60
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen klinischer Ausbreitung LS und AHD II .....	60
Tabelle 23: Zusammenhang zwischen histologischer Ausprägung des LS und AHD- Klassifikation II .....	61
Tabelle 24: Ursache der sekundären Phimose bei neun Jungen mit LS .....	62
Tabelle 25: Autoimmunerkrankungen innerhalb der Familie bei LS Patienten .....	63
Tabelle 26: Autoimmunerkrankungen innerhalb der Familie bei Kontrollpatienten .....	64
Tabelle 27: Zusammenhang zwischen LS und AHD bei GP .....	65
Tabelle 28: Zusammenhang zwischen LS und AHD bei ZP .....	66
Tabelle 29: Gegenüberstellung AHD – keine AHD .....	117
Tabelle 30: Alter der Jungen am Tag der Befragung, jeweils zu vollen Jahren auf- oder abgerundet .....	117
Tabelle 31: LS und Art der Phimose .....	117
Tabelle 32: Art der Phimose und LS .....	117
Tabelle 33: Verteilung des Alters der Jungen mit primärer oder sekundärer Phimose.	118
Tabelle 34: Ausprägung des LS und dessen klinische Ausbreitung II .....	118

## 9 Literaturverzeichnis

Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DYM, Lipozencic J, Luger TA, Muraro A, Novak N, Platts-Mills TAE, Rosenwasser L, Scheynius A, Simons FER, Spergel J, Turjanmaa K, Wahn U, Weidinger S, Werfel T, Zuberbier T. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006; 61: 969–987

Algermissen B, Sitzmann J, LeMotte P, Czarnetzki B. Differential expression of CRABP II, psoriasin and cytokeratin 1 mRNA in human skin diseases. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 426–430

Arun B, Jamieson L, Mendonca C. An unusual presentation of lichen sclerosus et atrophicus in a tattoo. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 441

Aslanian FMNP, Marques MTQ, Matos HJ, Pontes LFS, Porto LCS, Azevedo LMS, Filgueira AL. HLA markers in familial Lichen sclerosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 842–847

Aynaoud O, Piron D, Casanova JM. Incidence of preputial lichen sclerosus in adults: histologic study of circumcision specimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 923–926

Azurdia RM, Luzzi GA, Byren I, Welsh K, Wojnarowska F, Marren P, Edwards A. Lichen sclerosus in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol* 1999; 140: 79–83

Baldo M, Bailey A, Bhogal B, Groves RW, Ogg G, Wojnarowska F. T cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosus and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 186–190

Bale PM, Lochhead A, Martin HC, Gollow I. Balanitis xerotica obliterans in children. *Pediatr Pathol* 1987; 7: 617–627

Barbagli G, Palminteri E, Balò S, Vallasciani S, Mearini E, Costantini E, Constantini E, Mearini L, Zucchi A, Vivacqua C, Porena M. Lichen sclerosus of the male genitalia and urethral stricture diseases. *Urol Int* 2004; 73: 1-5

Barker LP, Gross P. Lichen sclerosus et atrophicus of the female genitalia. A clinical study and diagnostic guide. *Arch Dermatol* 1962; 85: 362–373

Becker K. Lichen sclerosus bei Jungen. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 53-58

Betz RC, Pforr J, Flaquer A, Redler S, Hanneken S, Eigelshoven S, Kortüm A, Tüting T, Lambert J, Weert J de, Hillmer AM, Schmael C, Wienker TF, Kruse R, Lutz G, Blaumeiser B, Nöthen MM. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2539–2543

Birenbaum DL, Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus. *J Reprod Med* 2007; 52: 28–30

- Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung DYM. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 40–43
- Breisky A. Über Kraurosis vulvae. *Zeitschrift für Heilkunde* 1885; 6: 69–80
- Brown SJ, Irvine AD. Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 128–137
- Brown S, Reynolds NJ. Atopic and non-atopic eczema. *BMJ* 2006; 332: 584–588
- Carli P, Cattaneo A, Pimpinelli N, Cozza A, Bracco G, Giannotti B. Immunohistochemical evidence of skin immune system involvement in vulvar lichen sclerosus et atrophicus. *Dermatologica* 1991; 182: 18–22
- Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, Figge H, Mihm MC. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Hum Pathol* 1998; 29: 932–948
- Catterall R, Oates JK. Treatment of balanitis xerotica obliterans with hydrocortisone injections. *Br J Vener Dis* 1962; 38: 75–77
- Chalmers RJ, Burton PA, Bennett RF, Goring CC, Smith PJ. Lichen sclerosus et atrophicus. A common and distinctive cause of phimosis in boys. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1025–1027
- Chan I, Oyama N, Neill SM, Wojnarowska F, Black MM, McGrath JA. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 499–504
- Choi SW, Yang JE, Park HJ, Kim CW. A case of extragenital lichen sclerosus following Blaschko's lines. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 903–904
- Clifton MM, Garner IB, Kohler S, Smoller BR. Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosus: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 43–46
- Conde-Taboada A, González-Barcala FJ, Toribio J. Dermatitis atópica infantil: revisión y actualización. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99: 690–700
- Cox NH, Mitchell JN, Morley WN. Lichen sclerosus et atrophicus in non-identical female twins. *Br J Dermatol* 1986; 115: 743
- Darier MJ. Lichen plan scléreux. *Ann Derm Syph* 1892; Troisième Série (Tome III): 833–837
- Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int* 2000; 86: 459–465
- Diepgen TL, Fartasch M, Hornstein OP. Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiathese. *Dermatosen* 1991; 39: 79–83
- Ditkowsky SP, Falk AB, Baker N, Schaffner M. Lichen sclerosus et atrophicus in childhood. *AMA J Dis Child* 1956; 91: 52–54

- Drut RM, Gómez MA, Drut R, Lojo MM. Human papillomavirus is present in some cases of childhood penile lichen sclerosus: an in situ hybridization and SP-PCR study. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 85–90
- Ebert A, Vogt T, Rösch WH. Die topische Therapie der Balanitis xerotica obliterans im Kindesalter. Klinische Langzeitergebnisse und Übersicht. *Urologe* 2007; 46: 1682–1686
- Edmonds E, Mavin S, Francis N, Ho-Yen D, Bunker C. *Borrelia burgdorferi* is not associated with genital lichen sclerosus in men. *Br J Dermatol* 2009; 160: 459–460
- Eisendle K, Grabner T, Kutzner H, Zelger B. Possible role of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection in lichen sclerosus. *Arch Dermatol* 2008; 144: 591–598
- Elentner A, Finke D, Schmuth M, Chappaz S, Ebner S, Malissen B, Kissenpfennig A, Romani N, Dubrac S. Langerhans cells are critical in the development of atopic dermatitis-like inflammation and symptoms in mice. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 2658–2672
- Farrell AM, Millard PR, Schomberg KH, Wojnarowska F. An infective aetiology for vulval lichen sclerosus re-addressed. *Clin Exp Dermatol* 1999a; 24: 479–483
- Farrell AM, Marren P, Dean D, Wojnarowska F. Lichen sclerosus: evidence that immunological changes occur at all levels of the skin. *Br J Dermatol* 1999b; 140: 1087–1092
- Flentje D, Benz G, Daum R. Lichen sclerosus et atrophicus als Ursache der erworbenen Phimose--Zirkumzision als Präventivmassnahme gegen das Peniskarzinom? *Z Kinderchir* 1987; 42: 308–311
- Friedrich EG. Topical testosterone for benign vulvar dystrophy. *Obstet Gynecol* 1971; 37: 677–686
- Funaro D. Lichen sclerosus: a review and practical approach. *Dermatol Ther* 2004; 17: 28–37
- Gambichler T, Skrygan M, Tigges C, Kobus S, Gläser R, Kreuter A. Significant upregulation of antimicrobial peptides and proteins in lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1136–1142
- Gao X, Barnardo MCMN, Winsey S, Ahmad T, Cook J, Agudelo JD, Zhai N, Powell JJ, Fuggle SV, Wojnarowska F. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosus. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 895–899
- García-Bravo B, Sánchez-Pedreño P, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Lichen sclerosus et atrophicus. A study of 76 cases and their relation to diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 482–485
- Gargollo PC, Kozakewich HP, Bauer SB, Borer JG, Peters CA, Retik AB, Diamond DA. Balanitis xerotica obliterans in boys. *J Urol* 2005; 174: 1409–1412
- Gläser R, Meyer-Hoffert U, Harder J, Cordes J, Wittersheim M, Kobliakova J, Fölster-Holst R, Proksch E, Schröder J, Schwarz T. The antimicrobial protein psoriasin

(S100A7) is upregulated in atopic dermatitis and after experimental skin barrier disruption. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 641–649

Goolamali SK, Barnes EW, Irvine WJ, Shuster S. Organ-specific antibodies in patients with lichen sclerosus. *Br Med J* 1974; 4: 78–79

Gros E, Bussmann C, Bieber T, Forster I, Novak N. Expression of chemokines and chemokine receptors in lesional and nonlesional upper skin of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 753-760

Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol* 2004; 193: 35–44

Hallopeau H. Du Lichen plan et particulièrement de sa forme atrophique. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* 1887; Deuxième Série (Tome VIII): 790–791

Hanifin JM. Evolving concepts of pathogenesis in atopic dermatitis and other eczemas. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 320–322

Harrington CI. Lichen sclerosus. *Arch Dis Child* 1990; 65: 335

Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br J Dermatol* 1981; 104: 563–566

Harrington CI, Gelsthorpe K. The association between lichen sclerosus et atrophicus and HLA-B40. *Br J Dermatol* 1981; 104: 561–562

Heyer G, Kägi Martin K. Atopisches Ekzem bei Kindern. *Kinder- und Jugendmedizin* 2007; 5: 284–289

Hinz T, Staudacher A, Bieber T. Neues in der Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. *Hautarzt* 2006; 57: 567-570, 572-575

Hladik F, Jurecka W, Hayek B, Stingl G, Volc-Platzer B. Atopic dermatitis with increased severity along a line of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 221-224

Howard A, Dean D, Cooper S, Kirtshig G, Wojnarowska F. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 12–15

Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DYM. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: R7-R12

Irvine AD, McLean WHI. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1200–1202

Jasaitiene D, Valiukeviciene S, Vaitkiene D, Jievaltas M, Barauskas V, Gudinaviciene I, Franke I, Gollnick H. Lichen sclerosus et atrophicus in pediatric and adult male patients with congenital and acquired phimosis. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44: 460–466

Jorgensen ET, Svensson A. Problems with the penis and prepuce in children. Lichen sclerosus should be treated with corticosteroids to reduce need for surgery. *BMJ* 1996; 313: 692

- Kaur S, Thami GP, Kanwar AJ, Mohan H. Linear oro-facial lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 467–470
- Kienast A, Höger PH. Diagnose: Lichen sclerosis et atrophicus (LSA). *Kinder- und Jugendarzt* 2007; 9: 577
- Kim YJ, Lee E. Case of sequentially occurring lesions of facial lichen sclerosis following the lines of Blaschko. *J Dermatol* 2007; 34: 201–204
- Kiss A, Király L, Kutasy B, Merksz M. High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 305–308
- Kizer WS, Prarie T, Morey AF. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South Med J* 2003; 96: 9–11
- Kulkarni S, Barbagli G, Kirpekar D, Mirri F, Lazzeri M. Lichen sclerosis of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. *Eur Urol* 2009; 55: 945–954
- Lau PW, Cook N, Andrews H, Bracka A, Myint SH. Detection of human papillomavirus types in balanitis xerotica obliterans and other penile conditions. *Genitourin Med* 1995; 71: 228–230
- Lee JH, Noh J, Noh G, Kim HS, Mun SH, Choi WS, Cho S, Lee S. Allergen-specific B cell subset responses in cow's milk allergy of late eczematous reactions in atopic dermatitis. *Cell Immunol* 2010; 262: 44–51
- Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151–160
- Libow LF, Coots NV. Lichen sclerosis following the lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 831–833
- Lipscombe TK, Wayte J, Wojnarowska F, Marren P, Luzzi G. A study of clinical and aetiological factors and possible associations of lichen sclerosis in males. *Australas J Dermatol* 1997; 38: 132–136
- Lukowsky A, Muche JM, Sterry W, Audring H. Detection of expanded T cell clones in skin biopsy samples of patients with lichen sclerosis et atrophicus by T cell receptor-gamma polymerase chain reaction assays. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 254–259
- Marini A, Blecken S, Ruzicka T, Hengge UR. Lichen sclerosis. *Neues zur Pathogenese und Therapie. Hautarzt* 2005; 56: 550–555
- Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosis and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol* 1995a; 132: 197–203
- Marren P, Cherry C, Day A, Wojnarowska F. Lichen sclerosis: the patients, the hormonal influences and disease impact. *Br J Dermatol* 1995b; 133 (suppl 45): 21
- Mattioli G, Repetto P, Carlini C, Granata C, Gambini C, Jasonni V. Lichen sclerosis et atrophicus in children with phimosis and hypospadias. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 273–275
- Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 393–416

Meuli M, Briner J, Hanimann B, Sacher P. Lichen sclerosus et atrophicus causing phimosis in boys: a prospective study with 5-year followup after complete circumcision. *J Urol* 1994; 152: 987–989

Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity--a study of 350 women. *Br J Dermatol* 1988; 118: 41–46

Meyrick Thomas RH, Ridley CM, Black MM. Clinical features and therapy of lichen sclerosus et atrophicus affecting males. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12: 126–128

Meyrick Thomas RH, Ridley CM, Sherwood F, Black MM. The lack of association of lichen sclerosus et atrophicus with HLA-A and B tissue antigens. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 290–292

Meyrick Thomas RH, Ridley CM, Black MM. The association of lichen sclerosus et atrophicus and autoimmune-related disease in males. *Br J Dermatol* 1983; 109: 661–664

Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Anogenital lichen sclerosus in women. *J R Soc Med* 1996; 89: 694–698

Meyrick Thomas RH, Kennedy CT. The development of lichen sclerosus et atrophicus in monozygotic twin girls. *Br J Dermatol* 1986; 114: 377–379

Morar N, Cookson WOCM, Harper JI, Moffatt MF. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1667–1672

Morey AF. Heroic measures may not always be justified in extensive urethral stricture due to lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). *J Urol* 2005; 173: 2032–2033

Murphy FR, Lipa M, Haberman HF. Familial vulvar dystrophy of lichen sclerosus type. *Arch Dermatol* 1982; 118: 329–331

Nasca MR, Panetta C, Micali G, Innocenzi D. Microinvasive squamous cell carcinoma arising on lichen sclerosus of the penis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 337–339

Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 911–914

Neill SM, Tatnall FM, Cox NH. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2002; 147: 640–649

Oyama N, Chan I, Neill SM, South AP, Wojnarowska F, Kawakami Y, D'Cruz D, Mepani K, Hughes GJ, Bhogal BS, Kaneko F, Black MM, McGrath JA. Development of antigen-specific ELISA for circulating autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *J Clin Invest* 2004; 113: 1550–1559

Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, D'Cruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 2003; 362: 118–123

Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJD, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S,

- McLean WHI. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441–446
- Pock L. Koebner phenomenon in lichen sclerosus et atrophicus. *Dermatologica* 1990; 181: 76–77
- Poindexter G, Morrell DS. Anogenital pruritus: lichen sclerosus in children. *Pediatr Ann* 2007; 36: 785–791
- Potapova OV, Luzgina NG, Shkurupiy VA. Immunomorphological study of Langerhans cells in the skin of patients with atopic dermatitis. *Bull Exp Biol Med* 2008; 146: 809–811
- Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999; 353: 1777–1783
- Powell J, Wojnarowska F, Winsey S, Marren P, Welsh K. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol* 2000; 142: 481–484
- Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 803–806
- Powell J, Robson A, Cranston D, Wojnarowska F, Turner R. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol* 2001; 145: 85–89
- Prado-Montes de Oca E, Garcia-Vargas A, Lozano-Inocencio R, Gallegos-Arreola MP, Sandoval-Ramirez L, Davalos-Rodriguez NO, Figuera LE. Association of beta-defensin 1 single nucleotide polymorphisms with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142: 211–218
- Prowse DM, Ktori EN, Chandrasekaran D, Prapa A, Baithun S. Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008; 158: 261–265
- Purcell KG, Spencer LV, Simpson PM, Helman SW, Oldfather JW, Fowler JF. HLA antigens in lichen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1043–1045
- Raspollini MR, Baroni G, Taddei GL. Langerhans cells in lichen sclerosus of the vulva and lichen sclerosus evolving in vulvar squamous cell carcinoma. *Histol Histopathol* 2009; 24: 331–336
- Regauer S, Liegl B, Reich O, Pickel H, Beham-Schmid C. Lichen sclerosus vulvae. Die besondere Bedeutung der klinischen und histopathologischen Früherkennung. *Hautarzt* 2004a; 55: 158–164
- Regauer S, Beham-Schmid C. Detailed analysis of the T-cell lymphocytic infiltrate in penile lichen sclerosus: an immunohistochemical and molecular investigation. *Histopathology* 2006; 48: 730–735
- Regauer S, Liegl B, Reich O, Beham-Schmid C. Vasculitis in lichen sclerosus: an under recognized feature? *Histopathology* 2004b; 45: 237–244
- Regauer S, Liegl B, Reich O. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. *Histopathology* 2005; 47: 340–347
- Regauer S. Immune dysregulation in lichen sclerosus. *Eur J Cell Biol* 2005; 84: 273–277

- Rickwood AM, Hemalatha V, Batcup G, Spitz L. Phimosis in boys. *Br J Urol* 1980; 52: 147–150
- Ridley CM. Genital lichen sclerosus (lichen sclerosus et atrophicus) in childhood and adolescence. *J R Soc Med* 1993; 86: 69–75
- Rieg S, Garbe C, Sauer B, Kalbacher H, Schittek B. Dermcidin is constitutively produced by eccrine sweat glands and is not induced in epidermal cells under inflammatory skin conditions. *Br J Dermatol* 2004; 151: 534–539
- Rogers AJ, Celedón JC, Lasky-Su JA, Weiss ST, Raby BA. Filaggrin mutations confer susceptibility to atopic dermatitis but not to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1332–1337
- Ronnen M, Suster S, Kahana M, Schewach-Millet M. Bilateral Koebner phenomenon in lichen sclerosus et atrophicus. *Int J Dermatol* 1987; 26: 117–118
- Rotsztejn H, Trznadel-Budżko E, Jesionek-Kupnicka D. Langerhans cells in vulvar lichen sclerosus and vulvar squamous cell carcinoma. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2006; 54: 363–366
- Sahn EE, Bluestein EL, Oliva S. Familial lichen sclerosus et atrophicus in childhood. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 160–163
- Sassen R. Der Lichen sclerosus et atrophicus (Lsa): Sein Vorkommen unter dem Bild der narbigen Phimose im Kindesalter. München: Inaugural-Dissertation, 1990
- Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Bedeutung des atopischen Ekzems in der ambulanten medizinischen Versorgung. Eine Sekundärdatenanalyse. *Hautarzt* 2009; 60: 320–327
- Scrimin F, Rustja S, Radillo O, Volpe C, Abrami R, Guaschino S. Vulvar lichen sclerosus: an immunologic study. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 147–150
- Sentürk N, Aydin F, Birinci A, Yildiz L, Cantürk T, Durupinar B, Turanlı AY. Coexistence of HLA-B\*08 and HLA-B\*18 in four siblings with Lichen sclerosus. *Dermatology* 2004; 208: 64–66
- Shankar KR, Rickwood AM. The incidence of phimosis in boys. *BJU Int* 1999; 84: 101–102
- Shirer JA, Ray MC. Familial occurrence of lichen sclerosus et atrophicus. Case reports of a mother and daughter. *Arch Dermatol* 1987; 123: 485–488
- Steigleder GK, Schlüter M. Lichen Sclerosus et Atrophicus. In: Andrade R, Gumport SL, Popkin GL, Rees TD, “eds.”, *Cancer of the skin*. Philadelphia - London - Toronto: Saunders, 1976: 635–645
- Stühmer A. Balanitis xerotica obliterans (post operationem) und ihre Beziehungen zur "Kraurosis glandis et praeputii penis". *Arch Derm Syph* 1928; 156: 613–623
- Todd P, Halpern S, Kirby J, Pembroke A. Lichen sclerosus and the Köbner phenomenon. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 262–263
- Tsuchiya N, Kuroki K, Fujimoto M, Murakami Y, Tedder TF, Tokunaga K, Takehara K, Sato S. Association of a functional CD19 polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4002–4007

- Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M. Wie bewertet man die p-Wert-Flut. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 50–56
- Walkden V, Chia Y, Wojnarowska F. The association of squamous cell carcinoma of the vulva and lichen sclerosus: implications for management and follow up. *J Obstet Gynaecol* 1997; 17: 551–553
- Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57: 9–30
- Warrington SA, San Lazaro C de. Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse. *Arch Dis Child* 1996; 75: 512–516
- Wasserbauer N, Ballow M. Atopic dermatitis. *Am J Med* 2009; 122: 121–125
- Weichenthal M, Ruether A, Schreiber S, Nair R, Voorhees JJ, Schwarz T, Kabelitz D, Christophers E, Elder JT, Jenisch S. Filaggrin R501X and 2282del4 mutations are not associated with chronic plaque-type psoriasis in a German cohort. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1535–1537
- Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 241–248
- Wenzel J, Wiechert A, Merkel C, Bieber T, Tüting T. IP10/CXCL10 - CXCR3 interaction: a potential self-recruiting mechanism for cytotoxic lymphocytes in lichen sclerosus et atrophicus. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 112–117
- Williams GA, Richardson AC, Hathcock EW. Topical testosterone in dystrophic diseases of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96: 21–30
- Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, Bingham EA, Finlay AY, Pembroke AC, Graham-Brown RA. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994a; 131: 383–396
- Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994b; 131: 406–416
- Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994c; 131: 397–405
- Williams HC, Grindlay DJC. What's new in atopic eczema? An analysis of the clinical significance of systematic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 685–688
- Wüthrich B, Cozzio A, Roll A, Senti G, Kündig T, Schmid-Grendelmeier P. Atopic eczema: genetics or environment? *Ann Agric Environ Med* 2007; 14: 195–201
- Zhao Y, Terron-Kwiatkowski A, Liao H, Lee SP, Allen MH, Hull PR, Campbell LE, Trembath RC, Capon F, Griffiths CE, Burden D, McManus R, Hughes R, Kirby B, Rogers SF, Fitzgerald O, Kane D, Barker JN, Palmer CN, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin null alleles are not associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1878–1882

## 10 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. R. Bauer, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, der mir die Durchführung und Verfassung dieser Dissertation ermöglicht hat und mir stets für Fragen zur Verfügung stand.

Allen Mitarbeitern der kinderchirurgischen Praxis, Prinz-Albert-Str. 26, 53113 Bonn, möchte ich danken für die tolle Unterstützung und Mithilfe bei der umfangreichen Patientenrekrutierung und die unkomplizierte Zusammenarbeit. Für die außerordentlich vielseitigen Anregungen und sachkundigen Hinweise bedanke ich mich ganz besonders bei Dr. K. Becker.

Für die Bereitstellung der histologischen Bilder und die Hilfestellung bei histologischen Beschreibungen bedanke ich mich bei der Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Dr. med. D. Kindermann & Dr. med. R. Nikorowitsch, Prinz-Albert-Str. 26, 53113 Bonn und hier insbesondere Dr. D. Kindermann.

Schließlich bin ich den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, Frau Walier und Herrn Knapp, für die Hilfe bei statistischen Fragen und Auswertungen zu Dank verpflichtet.