

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin II
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Girndt)

Arbeitsbereich Rheumatologie
(Leiter: Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer)

**Quantitative Evaluation der Dermisatrophie mit hochauflösendem
Ultraschall, vergleichend zwischen Patienten unter Langzeitbehandlung
mit Prednisolon oder Methylprednisolon**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Tim Pottel
geboren am 29.10.1988 in Lutherstadt Wittenberg

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer
2. Prof. Dr. med. Johannes Wohlrab
3. Prof. Dr. med. Christoph Baerwald (Universitätsklinikum Leipzig)

20.07.2016

20.02.2017

Referat

Die Behandlung mit Glucocorticoiden kann zu einer fortschreitenden Atrophie der Haut führen. Klinische Beobachtungen legen diesbezüglich einen stärkeren Einfluss von Methylprednisolon verglichen zu Prednisolon in der systemischen Anwendung nahe. Aus diesem Grund wurde eine Untersuchung durchgeführt, welche die Korrelation zwischen der kumulativen Steroiddosis dieser zwei Steroide mit der Dicke der Dermis betrachtet und Hinweise auf mögliche Unterschiede zwischen den Präparaten aufzeigen soll. Die eingeschlossenen Kollektive umfassten 45 Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und 47 Patienten nach erhaltener Nierentransplantation. Die Vermessung der Dermis erfolgte mittels hoch auflösendem 18-MHz-Ultraschall an mehreren standardisierten Messpunkten.

Die kumulative Steroiddosis der letzten zwei Jahre und die Dermisdicke stehen in einem negativen Zusammenhang. Patienten, welche Methylprednisolon einnahmen, zeigten im Vergleich zum Prednisolon eine signifikant geringere Hautdicke. Korrelation sowie multiple Regressionsanalyse wiesen unabhängig von der kumulativen Steroiddosis auf einen stärker negativen Einfluss des Methylprednisolons auf die Dermisdicke hin.

Zusammenfassend zeigte die Untersuchung einen Zusammenhang zwischen der systemischen Langzeiteinnahme von Glucocorticoiden und der Hautdicke und stützt die Hypothese, dass der Gebrauch von Methylprednisolon im Vergleich zu Prednisolon mit einer stärkeren dermalen Atrophie assoziiert zu sein scheint.

Pottel, Tim: Quantitative Evaluation der Dermisatrophie mit hochauflösendem Ultraschall, vergleichend zwischen Patienten unter Langzeitbehandlung mit Prednisolon oder Methylprednisolon, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 52 Seiten, 2016

I Inhaltsverzeichnis

I	INHALTSVERZEICHNIS	I
II	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	III
III	TABELLENVERZEICHNIS	IV
IV	VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	V
1	EINLEITUNG	1
1.1	Geschichte der Glucocorticoide.....	1
1.2	Anwendungsgebiete	2
1.3	Synthese	3
1.4	Wirkungsmechanismen	4
1.5	Beziehung zwischen Struktur und Wirkung der Glucocorticoide	8
1.6	Rheumatoide Arthritis	9
1.7	Transplantation als Therapie des Nierenversagens	11
1.8	Sonographie in Medizin	12
1.9	Bioimpedanzanalyse.....	14
2	ZIELSTELLUNG	15
3	MATERIAL UND METHODEN.....	16
3.1	Design der Untersuchung	16
3.2	Patientenkollektive und Datenerhebung	16
3.3	Bioimpedanzanalyse.....	17
3.4	Hautdickenmessung mittels Ultraschall und Messvorgang.....	18
3.5	Biometrische Analysen.....	20
4	ERGEBNISSE	21
4.1	Beschreibung der Patientenkollektive	21
4.2	Betrachtungen zur Dermisdicke	22
4.2.1	Deskriptiver Vergleich beider Corticoid-Kollektive	22
4.2.2	Mittelwertvergleich mittels T-Test/U-Test	25
4.2.3	Korrelation	26
4.2.4	Multiple lineare Regressionsanalyse.....	27
4.3	Bioimpedanzmessung.....	32
5	DISKUSSION	34
5.1	Unerwünschte Wirkungen der Glucocorticoide.....	34

5.2	Vergleich von Prednisolon und Methylprednisolon aus pharmakologischer und pathophysiologischer Sicht.....	39
5.2.1	Rezeptoraffinität und Bioverfügbarkeit	39
5.2.2	Plasmaeiweißbindung	39
5.2.3	Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum von Prednisolon und Methylprednisolon	42
5.3	EINSCHRÄNKUNGEN	42
5.3.1	Studiendesign	42
5.3.2	Unterschiede in den Patientenkollektiven	43
5.3.3	Bioimpedanzanalyse	44
5.3.4	Statistische Verfahren.....	44
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	46
7	LITERATURVERZEICHNIS	48
8	THESEN	52
	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	A
	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG.....	C
	ERKLÄRUNG ÜBER PROMOTIONSVERSUCHE.....	D
	DANKSAGUNG.....	E

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Strukturformel Hydrocortison.....	4
Abb. 2: Regelkreis des Cortisols.....	4
Abb. 3: Zellulärer Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide (Buttgereit 2004).....	7
Abb. 4: Kompartimentmodell der Bioimpedanzanalyse (Ursula et al. 2004).....	14
Abb. 5: Hochfrequenzultraschall der Haut (nähere Erläuterungen siehe Text).....	19
Abb. 6: Histogramm - mittlere Hautdicke beider Glucocorticoidkollektive	21
Abb. 7: Histogramm - Vergleich der Kumulativdosis der letzten zwei Jahre zwischen Kollektiven.....	24
Abb. 8: Histogramm - Mittlere Dermisdicke der Glucocorticoidkollektive im Vergleich	24
Abb. 9: Histogramm - Dermisdicke der Glucocorticoidkollektive am Messpunkt zwei (MP2) im Vergleich.....	25
Abb. 10: Darstellung von Plasmaeiweiß-gebundenem vs. freiem Prednisolon bei unterschiedlichen Plasmakonzentrationen; modifiziert nach (Frey et al. 1982).....	40

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Substituenten des Cortisolgerüst.....	8
Tabelle 2: Synthetische Glucocorticoide einschließlich Substituenten	9
Tabelle 3: Vergleich der Glucocorticoidgruppen:	22
Tabelle 4: Deskriptor Vergleich der Glucocorticoidgruppen hinsichtlich Alter, Body-Mass- Index (BMI) und der Dermisdicke	23
Tabelle 5: Korrelation nach Pearson zwischen Glucocorticoidtyp, Kumulativdosierungen und Dermisdicke (Ausschnitt).....	26
Tabelle 6: Modellzusammenfassung Regressionsanalyse.....	27
Tabelle 7: Koeffizientenausgabe Regression	29
Tabelle 8: Vergleich der Kumulativdosierungen	29
Tabelle 9: Einfluss von Glucocorticoidtyp und Kumulativdosis der letzten zwei Jahre auf die Dermismesspunkte	30
Tabelle 10: Einfluss der Kumulativdosis des letzten halben Jahres auf Dermismesspunkte	31
Tabelle 11: Einfluss der Kumulativdosis des letzten Jahres auf Dermismesspunkte	31
Tabelle 12: Gruppenstatistik - Bioimpedanzmessung.....	32
Tabelle 13 Äquivalenzdosen ausgewählter Glucocorticoide (Kaiser et al. 2010)	36

IV Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ACTHR	ACTH-Rezeptor
AP-1	activating-protein-1
BIA	Bioimpedanzanalyse
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
cGCR	Cytosolischer Glucocorticoidrezeptor
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRE	cAMP response-element
CREB	cAMP response-element binding protein
DBD	DNA-bindende Domäne
EULAR	European League Against Rheumatism
GC	Glucocorticoid
GesamtMittelMP	Arithmetisches Mittel aller Messpunkte
GRE	Glucocorticoid Responsive Elements
HLA	humane Leukozytenantigen
IgG	Immunglobulin G
KD1/2Jahr	Kumulative Steroiddosis des letzten halben Jahres
KD1Jahr	Kumulative Steroiddosis des letzten Jahres
KD2Jahre	Kumulative Steroiddosis der letzten zwei Jahre
LDB	Ligandenbindungsdomäne
mGCR	membrangebundener Glucocorticoidrezeptor
MP	Methylprednisolon
MP1	Messpunkt 1
MP2	Messpunkt 2
MP3	Messpunkt 3
mRNA	messenger ribonucleic acid
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
PKA	Proteinkinase A
PS	Prednisolon
StAR	steroidogenic acute regulatory protein
TNF-Inhibitoren	Tumornekrosefaktor-Inhibitoren
WtHR	Waist-to-Hip-Ratio

1 Einleitung

Glucocorticoide, Steroidhormone der Nebennierenrinde, tragen eine große Bedeutung in der Aufrechterhaltung und Adaptationsfähigkeit der Funktionen des menschlichen Körpers. Darüber hinaus kommt ihnen eine breit gestreute Anwendbarkeit in der modernen Medizin zu gute, die kaum einem anderen Pharmakon inne wohnt. Ihr Name leitet sich von der Eigenschaft ab, Einfluss auf den Glukosestoffwechsel zu nehmen sowie in der Rinde (lat. Cortex) der Nebenniere synthetisiert zu werden. Neben der glucocorticoiden Wirkung, welche aus therapeutischer Sicht den angestrebten antiphlogistischen, immunsuppressiven Effekt darstellt, besitzen diese körpereigenen Hormone einen den Mineralocorticoiden synergistischen Effekt auf den Organismus, welcher eine Vielzahl an unerwünschten Wirkungen in der pharmakologischen Nutzung erklärt. Um die therapeutisch nutzbaren Eigenschaften zu verstärken und im Gegenzug ungewollte Folgen zu minimieren, bestand frühzeitig in der Geschichte der Glucocorticoidtherapie das Bestreben, bei der Synthese Modifikationen an dem ursprünglichen Cortisolgerüst vorzunehmen. Dies führte in der Folge zu einer Vielzahl sich in Wirkstärke und pharmakologischen Eigenschaften unterscheidenden Corticoiden, verbunden mit einem Wissenszuwachs an Anwendungsgebieten, Dosierungen und mit der Behandlung assoziierten kurz- und langfristigen Nebenwirkungen.

1.1 Geschichte der Glucocorticoide

Den Nebennieren (*glandulae suprarenales*) und den darin produzierten Hormonen wurde erst seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts die tragende Rolle zuerkannt, welcher sie tatsächlich gerecht werden. Bis zu den 1850er Jahren galten die Nebennieren als eine organähnliche Struktur, aufsitzend auf den Nieren, ohne dass diesen eine eindeutige Funktion zugeordnet werden konnte. Der im 17. Jahrhundert lebende Anatom Adrianus Spigelius wies ihnen zu, für die Trennung von Nieren und Zwerchfell verantwortlich zu sein (Mühl & Pfeilschifter 2003). Erst um das Jahr 1853 gelang es dem Schweizer Anatomen Rudolph Albert von Kölliker histologisch eine Unterscheidung von Nebennierenrinde und -mark vorzunehmen und eine mögliche parenchymatöse Funktion zu vermuten. Die lebenswichtige Bedeutung dieses Organs erkannte erst der englische Mediziner Thomas Addison im Jahr 1855 anhand der nach ihm benannten Erkrankung (Addison 1855). Diese ist durch eine Zerstörung der Nebennierenrinde mit dem damit einhergehenden Funktionsverlust gekennzeichnet, wofür Tumor-, Infektions- und Autoimmunerkrankungen ursächlich in Frage kommen können. Er

stellte fest, dass Patienten, denen dieses Schicksal zuteilwurde, unter Müdigkeit, Pigment-, Verdauungs- sowie Herzrhythmusstörungen litten und unweigerlich daran verstarben. Aus dieser Beobachtung ergab sich für ihn, dass es sich bei der in ihrer Funktion als unbedeutend angesehenen Nebenniere in Wirklichkeit um ein lebensnotwendiges Organ handeln musste. Dies wurde in den folgenden Jahren durch Tierexperimente von den Physiologen Edouard Brown-Sequard und Arthur Briedel bestätigt. Unterdes begann man mit Erfolg Extrakte der Nebennieren von Tieren zur Behandlung der Addison-Krankheit einzusetzen, jedoch nur in kleinem Rahmen, da die Gewinnung dieser Substanzen zur damaligen Zeit ungemein aufwändig war. Der erste Schritt hin zur Entdeckung des so bedeutsamen Nebennierenrindenhormons Cortisol geschah durch eine überraschende klinische Beobachtung von Philip Hench am 1. April 1929 (Lloyd 2002). Er notierte, dass die Arthritis eines 65-jährigen Patienten sich stark verbesserte, nachdem dieser Zeichen eines Ikterus entwickelte. Bis zum Jahr 1938 konnte er 31 Fälle dieser Art mit verschiedenen Ursachen der Gelbsucht und eines deutlichen Rückgangs der entzündlichen Beschwerden verzeichnen (Lloyd 2002). In den darauf folgenden Jahren konzentrierte er sich in Zusammenarbeit mit Edward Kendall auf die Aufdeckung der verschiedenen, in der Nebennierenrinde produzierten Glucocorticoide. Hierbei geriet eines der Derivate, das von ihnen benannte "compound E" und später als Cortison betitelt, immer mehr in den Fokus, das antiphlogistisch und immunsuppressiv wirkende Hormon zu sein. Dieses kam erstmals als isoliertes Pharmakon am 21. September 1948 bei einer 28-jährigen Patientin mit einer schweren rheumatoiden Arthritis zum Einsatz und bewirkte innerhalb weniger Tage einen erstaunlichen Rückgang der Krankheitsaktivität (Lloyd 2002). Nach weiteren 15 Patienten, an denen das erste Mal ein Glucocorticoid therapeutisch eingesetzt wurde, publizierte Hench diesen großen medizinischen Durchbruch (Hench & Kendall 1949) und ebnete damit den Weg der modernen Steroidtherapie und die Weiterentwicklung der zur Anwendung kommenden Präparate. Hench und Kendall sowie Tadeus Reichstein, der parallel in der Schweiz ebenfalls das Cortisol isoliert hatte, wurden 1950 für ihre Arbeit mit dem Nobelpreis in Medizin und Physiologie geehrt.

1.2 Anwendungsgebiete

Glucocorticoide stellen heute einen unverzichtbaren Teil verschiedener Therapiekonzepte in der modernen Medizin dar. Von besonders großem Wert sind sie vor allem in der Rheumatologie aufgrund ihrer starken antiphlogistischen, immunsuppressiven Effekte, ihrem schnellem Wirkungseintritt und der breiten Anwendbarkeit. Sie finden unter anderem Anwendung bei:

- Kollagenosen (Systemischer Lupus Erythematoses, Sklerodermie u.a.)
- Vaskulitiden (Wegener Granulomatose, Panarteriitis nodosa u.a.)
- primären Gelenkerkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans u.a.)

Weitere Verwendung finden Corticoide in den Bereichen:

- Pulmologie und Allergologie (Asthma bronchiale, COPD, Anaphylaxie u.a.)
- Kardiologie (Perikarditis, Dilatative Kardiomyopathie u.a.)
- Gastroenterologie (Autoimmunhepatitis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen u.a.)
- Neurologie (Multiple Sklerose, Hirnödeme u.a.)
- Onkologie (Leukämien, Hirntumore u.a.)
- Endokrinologie (Nebenniereninsuffizienz u.a.)
- Nephrologie (Glomerulonephritis, interstitieller Nephritis u.a.)
- Dermatologie (Ekzeme, cutaner Lupus Erythematoses, bullöses Pemphigoid u.a.)
- Neonatologie (Induktion der Lungenreife, Atemnotsyndrom des Neugeborenen u.a.)
- Transplantationsmedizin (Nierentransplantation u.a.)

(Hochhaus et al. 1997; Jacobs 2012; Powel & Axelsen 1972; Ravelli et al. 2011; Fitch & van de Beek 2008)

1.3 Synthese

Die Synthetisierung des körpereigenen Cortisols erfolgt in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde aus dem zu den Sterolen gehörenden Cholesterin, einem Lipid, dessen Grundgerüst aus einem Sterangerüst aus drei sechs-gliedrigen und einem fünf-gliedrigen Kohlenstoffring aufgebaut ist. Innerhalb der Mitochondrien wird hieraus unter Einflussnahme der Cholesterindesmolase das Pregnenolon gebildet, gemeinsame Vorstufe der Glucocorticoide, Mineralocorticoide und Androgene bzw. Östrogene. Geschwindigkeitsbestimmender Schritt hierfür kommt der Cholesterintranslokase (steroidogenic acute regulatory (StAR) protein) an der äußeren Mitochondrienmembran zu, welche unter Regulation des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) cAMP abhängig das dort benötigte Cholesterin der inneren Membran zuführt (Rone et al. 2009). Das Enzym 17 α -Hydroxylase katalysiert die Umwandlung zum Progesteron und in dessen Folge im endoplasmatischen Retikulum über 17 α -Hydroxyprogesteron (3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase) zu Desoxycortisol (Katalyse durch 21-Hydroxylase). Der

Biokatalysator 11 β -Hydroxylase beschließt letztendlich im Mitochondrium die Synthese zum Hydrocortison.

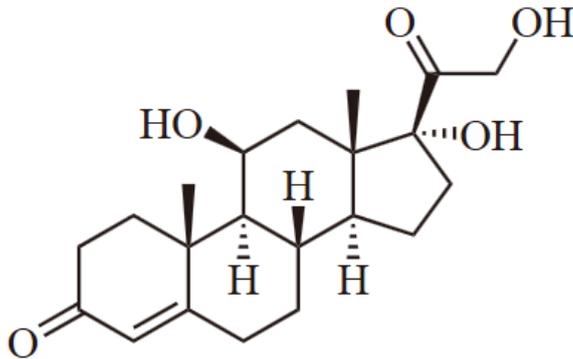


Abb. 1: Strukturformel Hydrocortison

1.4 Wirkungsmechanismen

Die Regulation der Aktivität der Nebennierenrinde erfolgt über das im Hypophysenvorderlappen gebildete adrenocorticotrope Hormon (ACTH), ein Peptidhormon, produziert von den basophilen Zellen der Adenohypophyse. Der auf den Zellen der glandula suprarenalis lokalisierte ACTH-Rezeptor (ACTHR), der einem sieben transmembranäre Domänen aufweisenden G-Protein gekoppelten Rezeptor entspricht, stellt den entscheidenden Mechanismus hinter der Regulation der Glucocorticoidsynthese dar (Carey 2006).

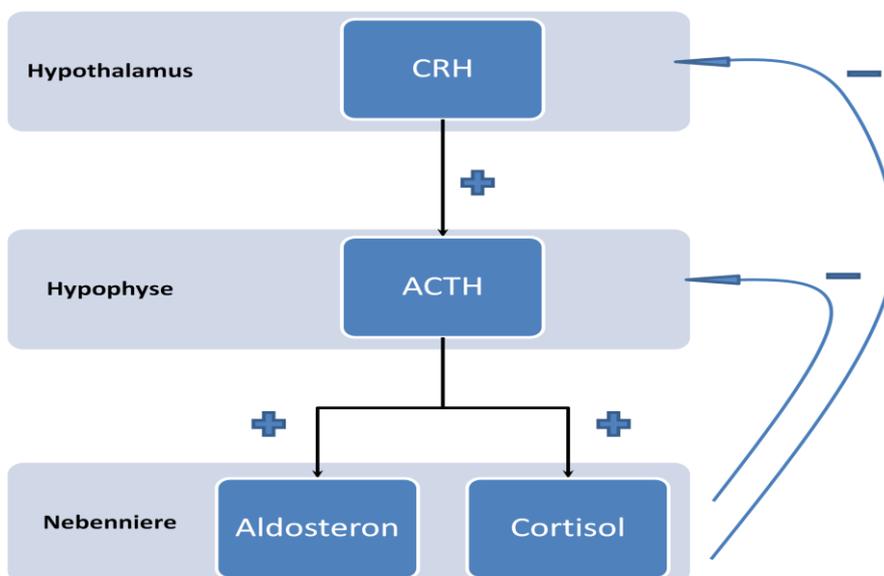


Abb. 2: Regelkreis des Cortisols

Die Bindung von ACTH an den zugehörigen Rezeptor bewirkt über eine Konformationsänderung des Rezeptors und eine Aktivierung der Proteinkinase A (PKA) einen Anstieg des cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP), eines second messengers, im Cytoplasma. Das cAMP bindet anschließend an das cAMP response-element (CRE) - binding protein (CREB).

Dieses stellt zusammen mit dem activating-protein-1 (AP-1), ebenfalls durch den second messenger der PKA aktiviert, die wichtigsten Kofaktoren für die Transkription des StAR-Gens dar (Manna et al. 2010). Jenes Gen trägt das CRE in seinem Promotor. Darüber hinaus stellt AP-1 einen wichtigen Transkriptionsfaktor bei der Bildung des RNA-Polymerasekomplexes dar (Andreucci 2002). Durch die Folge dieser erhöhten StAR-RNA-Synthese sind die Mitochondrien in der Lage größere Mengen an Pregnenolon zu produzieren, was in einer gesteigerten Gesamtfreisetzung von Cortisol durch die Nebennierenrindenzellen mündet.

In der therapeutischen Anwendung von Glucocorticoiden bedient man sich meist der stark antiproliferativen, antiphlogistischen und immunsuppressiven Eigenschaften genannter Pharmaka. Hauptsächlich verantwortlich für diese Wirkungen ist der durch einen Liganden aktivierte Glucocorticoidrezeptor (cGCR). Der cGCR liegt im Cytoplasma in inaktiver Form, d.h. ohne Liganden, gebunden an einen unter anderem aus dem Hitzeschockprotein 90 (HSP90) und Hitzeschockprotein 70 (HSP70) bestehenden Proteinkomplex, vor. Der Rezeptor ist als modulares Protein aufgebaut, welches sich in drei Domänen unterteilen lässt: eine schlecht konservierte N-terminale Ligand-unabhängige Aktivierungsfunktions-(activation function-1; AF-1) -Domäne, eine hochkonservierte DNA-bindende Domäne (DNA-binding domain; DBD), welche spezifische GRE in Zielpromotoren erkennt (Meijsing et al. 2009) und eine C-terminale Ligandenbindungsdomäne (ligand binding domain; LBD) (Kauppi 2003; Presman et al. 2010). Diese besteht unter anderem aus zehn α -Helices mit einer zentralen, hydrophoben Tasche, die in der Lage ist, Liganden von deutlich unterschiedlicher Geometrie zu binden. Hinzukommend besitzt sie die Fähigkeit, mit Cofaktoren zu interagieren und Einfluss auf die Rezeptordimerisierung zu nehmen (Bledsoe et al. 2012; Garza et al. 2011).

Der klassische und seit langem bekannte Effekt der GC besteht in der Induktion bzw. Hemmung der Genexpression. Nach Bindung eines Glucocorticoids an den intracytoplasmatischen Rezeptor transloziert dieser aktivierte Rezeptor-Liganden-Komplex in den Zellkern und beeinflusst die Gen-Transkription auf zwei Arten. Eine direkte Einflussnahme erfolgt über die Bindung des Rezeptorhomodimers an die "Glucocorticoid Responsive Elements" (GRE) in der Promotorregion von Zielgenen mit dem Effekt der Transkriptionsinduktion oder -hemmung (Kassel & Herrlich 2007). Indirekt ist der aktivierte Rezeptor in der Lage, als Homodimer auf Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B oder AP-1 und deren Signalkaskaden Einfluss zu nehmen. Auf diese Art und Weise scheint der GCR in der Lage zu sein, eine Wirkung auf

Genexpressionen zu besitzen, ohne selbst an die DNA zu binden (Presman et al. 2010; Kassel & Herrlich 2007).

Im Verlauf der letzten Dekade gewann man mehr und mehr die Erkenntnis, dass nicht allein der klassische Weg des cytoplasmatischen Rezeptors, der nach seiner Aktivierung Genexpression stimuliert oder hemmt, für sämtliche Beobachtungen zu der Wirkung von GC ausreichen kann. Demnach beobachtete man, dass bei dem Einsatz von hohen Dosierungen bereits frühzeitig Effekte im Verlauf von Minuten nachweisbar waren, was sich nicht durch eine Transkriptionsbeeinflussung nachvollziehen ließ (Norman et al. 2004). Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt konnten drei weitere Mechanismen der GC-Wirkung nachgewiesen werden. Zum einen besitzt der aktivierte Rezeptor-Ligand-Komplex die Eigenschaft, posttranskriptionelle, nicht genomische Effekte auslösen zu können, indem er intrazelluläre Signalkaskaden beeinflusst (Stellato 2004). Die Stabilität von cytoplasmatischer mRNA und deren Translation unterliegen komplexen Interaktionen, welche von vielen, durch Phosphorylierung vermittelten Signalwegen zwischen der mRNA sowie RNA-bindenden Proteinen unterschiedlicher Natur und Funktion kontrolliert werden (Stellato 2004; Wilusz et al. 2001). Dies hat zur Folge, dass durch den Einfluss des GC-Rezeptor-Komplexes die Stabilität bestimmter mRNA und deren Translation verringert bzw. aufgehoben wird. Desweiteren liegen mittlerweile eine Vielzahl von Nachweisen für einen membrangebundenen GCR (mGCR) vor, welcher der Zelle eine wesentlich schnellere Reaktion ermöglicht, als der cytoplasmatische Rezeptor über Gen-Expressionsmodifikation im Stande wäre (BARTHOLOME 2004). Hierbei handelt es sich empirisch bestätigt um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (Verriere 2005; Maier 2005).

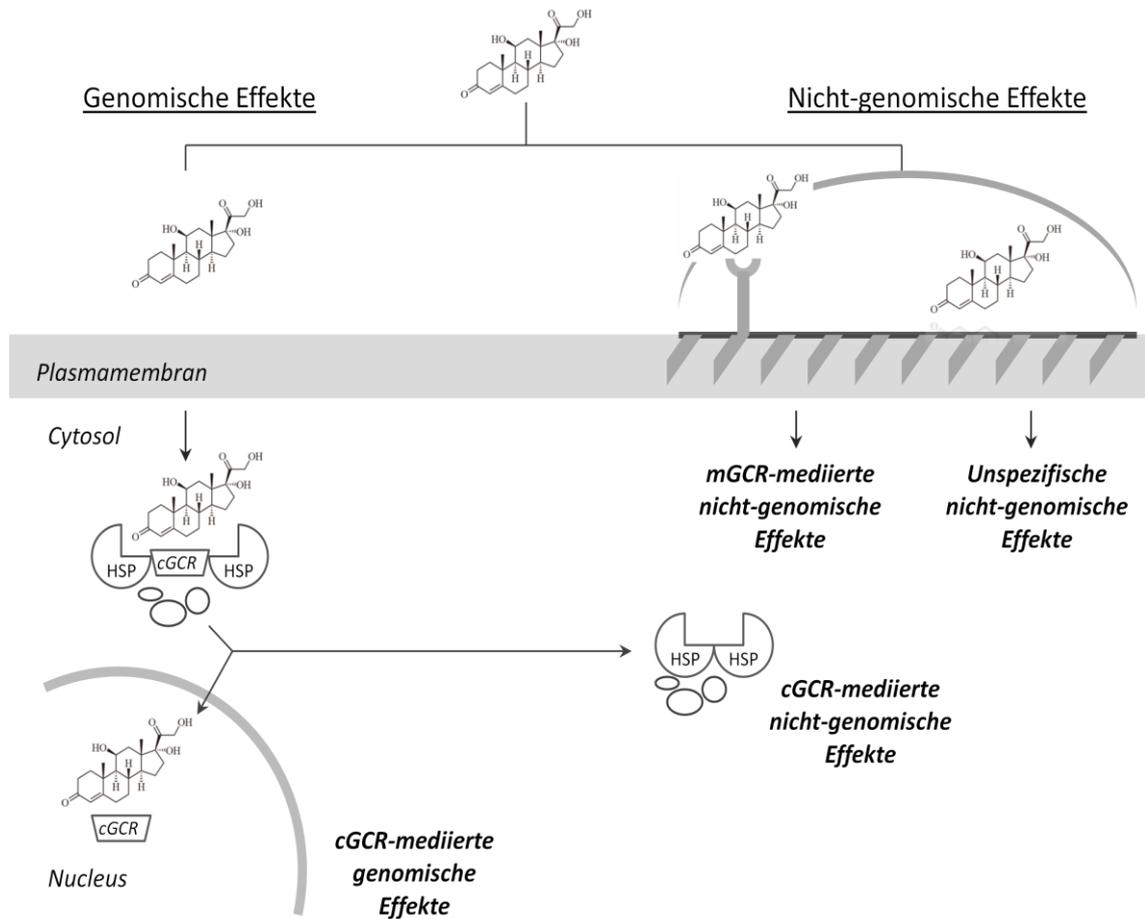


Abb. 3: Zellulärer Wirkungsmechanismus der Glucocorticoide (Buttgereit 2004)

Man geht davon aus, dass die verschiedenen Wirkmechanismen der Glucocorticoide unter anderem stark von der angewandten Dosierung abhängen. Demnach kommt bei niedrigen Steroidmengen unter 7,5mg Prednisolonäquivalent pro Tag hauptsächlich der genomische Einfluss zum Tragen. Höhere Dosierungen von über 30mg/d sättigen fast vollständig alle cytoplasmatischen Rezeptoren und bei Mengen über 100mg/d (z. B. Pulstherapie) lassen sich die Haupteffekte der weiteren Wirkungssteigerung über nichtgenomische mGCR- bzw. unspezifisch vermittelte (physikochemische) Effekte erklären (Buttgereit et al. 2004).

1.5 Beziehung zwischen Struktur und Wirkung der Glucocorticoide

Bereits nach den ersten Erfahrungen in der Anwendung des Hydrocortisons begab man sich Anfang der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts auf die Suche nach Möglichkeiten, dieses Glucocorticoid entsprechend einer Steigerung der glucocorticoiden Wirkung, Senkung der mineralocorticoiden Effekte und einer besseren Anwendbarkeit hin zu modifizieren. Der erste Schritt bestand in der Einfügung einer Doppelbindung zwischen dem ersten und zweiten Kohlenstoffatom des Sterangerüsts. Hierdurch entstanden das in seiner Funktion inaktive Prodrug Prednison bzw. das pharmakologisch aktive Prednisolon, welche im Vergleich zum Cortisol eine vierfach höhere glucocorticoide und eine nur etwa halb so hohe mineralocorticoide Potenz aufwiesen. Desweiteren bestand das Bestreben, die Effekte der Steroide durch Anbringung von Substituenten positiv zu beeinflussen. Durch eine Methylierung an dem sechsten Kohlenstoffatom des Gerüsts war man in der Lage, eine glucocorticoide Wirkungssteigerung auf den fünffachen Wert des Hydrocortisons zu gewinnen und gleichzeitig den mineralocorticoiden Einfluss fast unter die Nachweisgrenze zu supprimieren. Einen weiteren Durchbruch bewirkte die Einfügung von Halogenen an Position sechs bzw. neun (z.B. Triamcinolon), Hydroxylierung oder Methylierung (z.B. Dexamethason) und Veresterungen am 16. Kohlenstoffatom mit der Folge von weiteren Verbesserungen hinsichtlich der glucocorticoiden Wirkung, Senkung der mineralocorticoiden Eigenschaften und Erhöhung der Lipophilie, was gerade in der topischen Anwendung unverzichtbar war.

Tabelle 1: Substituenten des Cortisolgerüst

<i>Molekül-Substituent</i>	<i>Position im Cortisol-Kohlenstoff-Gerüst</i>
<i>Einführung Doppelbindung</i>	C1 - C2
<i>Hydroxylierung</i>	C16
<i>Halogenierung (Fluor, Chlor)</i>	C6, C7, C9
<i>Methylierung</i>	C16, C6
<i>Veresterung</i>	C17, C21
<i>Acetonid</i>	C16, C17

Tabelle 2: Synthetische Glucocorticoide einschließlich Substituenten

<i>Synthetisches Glucocorticoid</i>	<i>Substituent</i>
<i>Prednisolon</i>	Doppelbindung C1 - C2
<i>Methylprednisolon</i>	Doppelbindung C1 - C2 CH ₃ -Gruppe an C6
<i>Dexamethason</i>	Doppelbindung C1 - C2 CH ₃ -Gruppe an C16 Fluor-Atom an C9
<i>Flumethason</i>	Doppelbindung C1 - C2 Fluor-Atom an C6 und C9
<i>Triamcinolon</i>	Doppelbindung C1 - C2 OH-Gruppe an C16 Fluor-Atom an C9

1.6 Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung der Synovialis, in deren Folge es zu chronischen Gelenkentzündungen von destruierendem Charakter und möglichen extraartikulären Manifestationen kommt. Bei einer Prävalenz von ca. einem Prozent handelt es sich um die häufigste Form der chronischen Arthritiden mit einem Manifestationsgipfel zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr, wobei das weibliche Geschlecht zweimal bis dreimal häufiger betroffen ist. Die Ätiologie konnte bisher nicht geklärt werden, jedoch zeigt sich genetisch bei siebzig Prozent der Betroffenen eine Assoziation mit den HLA-Typen DR4 und DRB1. Als Hinweis auf den autoimmunen Charakter der rheumatoiden Arthritis lassen sich in der Mehrzahl der Fälle Autoantikörper gegen IgG-Fc-Fragmente (Rheumafaktor) und CCP-Antikörper (cyklische citrullinierte Peptid) nachweisen. Pathophysiologisch kommt es nach unbekanntem Triggern zu einer Infiltration der Synovialis mit autoreaktiven T-Lymphozyten, B-Lymphozyten bzw. Plasmazellen sowie dendritischen Zellen, welche eine Zytokin-vermittelte Entzündungsreaktion initiieren. Dies führt im Verlauf der Erkrankung zu einer Synovialisverdickung (Pannus) mit fortschreitender Knorpelzerstörung durch infiltratives Wachstum des Pannus und Freisetzen proteolytischer Enzyme in den Gelenkraum mit fortschreitendem Funktionsverlust, Schmerzen und zunehmender Invalidität der betroffenen Patienten.

Klinisch präsentiert sich die rheumatoide Arthritis mit Schmerzen und ggf. Schwellungen der beteiligten Gelenke, wobei ein symmetrisches Verteilungsmuster unter Einbeziehung der Hand-, Metacarpophalangeal- und der proximalen Interphalangealgelenke typisch ist. Grundsätzlich können jedoch jegliche Gelenke des Körpers einschließlich des Atlantoaxialgelenks beeinträchtigt sein. Betroffene berichten meist von einer Morgensteifigkeit der beteiligten Regionen, welche sich im Verlauf von Stunden bessert, oder dem Bestehen von Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, nächtlichem Schwitzen, subfebrilen Temperaturen oder Myalgien. In dem häufig nachzuweisenden sterilen Gelenkerguss zeigt sich regelhaft eine Zellzahl von bis zu 50 000 neutrophilen Granulozyten/mm³.

Die Diagnosestellung einer rheumatoiden Arthritis beruht auf der ausführlichen Anamneseerhebung sowie der körperlichen Untersuchung. Für die Klassifikation werden die Kriterien des *American College of Rheumatology (ACR)* und der *ACR/EULAR (European League Against Rheumatism)*-Kriterien angewandt. Hierin finden ebenfalls der Rheumafaktor und die CCP-Antikörper als serologische Marker Einschluss. Das konventionelle Röntgen gibt Auskunft über den Grad einer Gelenkschädigung wie subchondraler Demineralisation bis hin zu Erosionen, Mutilationen und Ankylosen.

Therapeutisch kommen zum einen im Rahmen einer Basistherapie Präparate wie Methotrexat, Leflunomid und Sulfasalazin sowie Biologika mit TNF-Inhibitoren oder CD20-Antikörpern zur Anwendung. Zum anderen müssen Glucocorticoide in vielen Fällen jedoch zeitweilig oder dauerhaft eingesetzt werden (Pincus & Castrejón 2012). Hierbei macht man sich deren hemmenden Einfluss auf die Zytokinproduktion (Interleukin-1, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α) sowie auf die Funktion von B- und T-Lymphozyten bzw. Makrophagen von Cortisol-Derivaten zunutze.

Im Rahmen einer Initialtherapie der rheumatoiden Arthritis bzw. bei Behandlung von Erkrankungsschüben kommen Dosierungen von 0,5 mg/kg bis 1,0 mg/kg Körpergewicht für einen begrenzten Zeitraum zum Einsatz (Buttgereit et al. 2004).

Bei der Daueranwendung strebt man grundsätzlich eine Dosierung unterhalb von 5 mg pro Tag Prednisolonäquivalent an, um die z. T. schwerwiegenden Langzeitfolgen einer chronischen Glucocorticoideinnahme nach Möglichkeit zu vermeiden. Eine Dosisreduktion erfolgt in dieser Anwendungsform stets über lange Zeiträume hinweg unter Einhaltung eines kleinschrittigen Ausschleichens zur Vermeidung von Schubrezidiven. Des Weiteren ermöglichen bestimmte Glucocorticoide-Formulierungen eine intraartikuläre Therapie durch direkte Injektion in betroffene Gelenke und kommen u. a. bei persistierenden Arthritiden entzündlicher Gelenkerkrankungen trotz suffizienter Basistherapie zum Einsatz.

1.7 Transplantation als Therapie des Nierenversagens

Im terminalen chronischen Nierenversagen stellt die Transplantation einer menschlichen Niere die Therapie der Wahl dar und ermöglicht eine Rehabilitation des Patienten. Hierbei kann im Gegensatz zur Dialyse ein Großteil der Nierenfunktion einschließlich endokriner und antiinflammatorischer Funktion wieder hergestellt werden. Nachweislich reduziert dieses Verfahren deutlich die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit chronischer terminaler Niereninsuffizienz, was unter anderem auf eine verringerte kardiovaskuläre Mortalität, Normalisierung des Kalzium-Phosphat-Haushalts und der chronischen Inflammation zurückzuführen ist (Ojo et al. 2000; Gillen et al. 2008).

Eine bedeutende Gefahr nach einer Nierentransplantation stellt die Abstoßungsreaktion des Immunsystems des Organempfängers gegen das empfangene Transplantat dar. Hierbei unterscheidet man die akute Abstoßungsreaktion von einer chronischen Transplantatdysfunktion. Für beide Entitäten spielen sowohl zelluläre als auch humorale Mechanismen eine Rolle. Zellulär führend sind hierbei die CD4-positiven Lymphozyten zu nennen, welche auf HLA-Klasse II-Inkompatibilitäten mittels Proliferation und Exkretion von proinflammatorischen Zytokinen reagieren. Auch CD8-positive Lymphozyten, welche nach direktem Kontakt mit HLA-Klasse I-Antigenen zu zytotoxischen Effektorzellen reifen, können durch direkte Lyseinduktion von Parenchymzellen der Spenderniere eine Organschädigung voran treiben.

Zur immunsuppressiven Therapie von Patienten mit einem Nierentransplantat steht heutzutage ein breites Spektrum an Pharmaka zur Verfügung. Hierzu zählte v. a. früher Azathioprin, ein Analogon von Mercaptopurin, sowie aktuell Mycophenolat. Beide entfalten über eine Hemmung der Purinsynthese ihre Wirkung. Ebenso finden Ciclosporin und Tacrolimus als Inhibitoren der Calcineurin-Synthese Anwendung. Seit vielen Jahrzehnten zählen jedoch die Glucocorticoide in der Transplantationsmedizin zu unverzichtbaren Substanzen sowohl in der Akut-, als auch in der Langzeittherapie. So kommen beispielsweise meist 200-300 mg Prednisolonäquivalent vor oder unmittelbar nach einer Transplantation zum Einsatz und werden im Verlauf stets möglichst schnell in ihrer Dosierung reduziert (Poge 2004; Ishida et al. 2007). Zu diesem Zweck nutzen Zentren zumeist vorgeschriebene Protokolle in der Steroidanwendung. Erhaltungsdosen liegen bei Nierentransplantierten durchschnittlich im Bereich von 5 mg Prednisolonäquivalent. (Ishida et al. 2007)

Auch im Rahmen von Abstoßungsreaktionen lässt sich mit Hilfe von Cortisol-Derivaten eine effektive Immunsuppression und der Transplantaterhalt erreichen. Hierzu sind Dosierungen von 0,5-1 g Methylprednisolon über drei bis vier Tage üblich und es lässt sich bei Ansprechen auf

die Therapie ein Erfolg innerhalb von wenigen Tagen feststellen (Tornatore et al. 1995; Douzjian et al. 1996).

1.8 Sonographie in Medizin

Der Begriff des Ultraschalls bezeichnet eine Schallwellenfrequenz oberhalb der Wahrnehmung durch das menschliche Gehör mit Frequenzen zwischen 20 kHz - 1GHz. Aus physikalischer Sicht handelt es sich bei dieser Form des Schalls um eine Welle, welche eine mechanische Deformierung des leitenden Mediums zur Folge hat. In Gasen und Flüssigkeiten breitet sich diese als Longitudinalwelle aus, d.h. sie schwingt in Richtung der Ausbreitung. Dienen Feststoffe als leitendes Medium, kommen hierbei noch transversale Wellen hinzu, welche zusätzlich senkrecht zur Ausbreitungsebene verlaufende Amplituden aufweisen. Der zeitliche Abstand zwischen zwei gleichen Schwingungszuständen entspricht der Frequenz des Schalls f und steht in negativen Zusammenhang zur Wellenlänge λ , d.h. bei einer Absenkung der Frequenz vergrößert sich die Schwingungslänge. Im Gegensatz hierzu verhält sich Ausbreitungsgeschwindigkeit c in einem Medium, auch Phasengeschwindigkeit genannt, gleichsinnig zur Wellenlänge λ , folglich steigt λ bei einer erhöhten Wellengeschwindigkeit. Der Zusammenhang dieser drei Größen lässt sich anhand folgender Formel beschreiben:

$$\lambda = \frac{c}{f}$$

Das funktionelle Prinzip hinter der Anwendung des Ultraschalls in der medizinischen Diagnostik besteht darin, die unterschiedlichen Fortleitungseigenschaften von Flüssigkeiten und Geweben für bildgebende Verfahren nutzbar zu machen. Maßgebliche Rolle spielt hierbei die Schallkennimpedanz des Mediums, d.h. der Widerstand, welcher der Ausbreitung des Schalls entgegenwirkt. Weisen nun zwei aneinander grenzende Gewebe einen Unterschied in ihrer Impedanz auf, so wird in Abhängigkeit von diesem ein Teil der Wellen reflektiert, während die Grenzfläche passiert wird. Beispielsweise besteht beim Übergang des Schalls von Luft (niedrige Impedanz) in Wasser (hohe Impedanz) eine deutliche Differenz des Widerstands für die Wellenausbreitung, was in einer Reflexion eines Großteils der Schallwellen resultiert. Ähnliche Phänomene treten auch bei dem Durchtritt von Ultraschall durch organische Gewebe auf. Hieraus ist man technisch in der Lage, mittels der Intensität der reflektierten Wellen in Relation zum initial emittierten Impuls in den Körper sowie des zeitlichen Versatzes zwischen

Aussendung und Detektion an der Sonde eine räumliche Darstellung des durchwanderten Areal zu erstellen.

Hauptverantwortlich für Erzeugung und Registrierung von Ultraschallwellen in modernen Sonographiegeräten sind Piezokristalle. Der von ihnen bewirkte Piezoeffekt beschreibt eine Umwandlung von mechanischer Energie im Sinne einer gerichteten, elastischen Verformung in elektrische Spannung und umgekehrt. Aufgrund dessen können diese Kristalle zur Erzeugung des Schalls und gleichzeitig zur Detektion der Reflexion an Grenzflächen mit verschiedener Impedanz genutzt werden. Die Sonde, welche diese enthält, sendet kurze, gerichtete Impulse in das Gewebe, welches unterschiedliche Mengen an Ultraschallwellen zurück wirft, zerstreut, oder weiterleitet. Diese Eigenschaft bezeichnet man als Echogenität. Mit Hilfe der gemessenen Laufzeit des reflektierten Schalls lässt sich die Tiefe der echogenen Struktur bestimmen. Im so genannten B-Mode ordnet man jeder eingegangenen Signalstärke eine Helligkeitsstufe zu und stellt somit die Echostärke in räumlicher Relation graphisch dar. Im heutzutage am meisten genutzten 2D-Echtzeitmodus wird das zweidimensionale Bild des untersuchten Gewebes aus einer Vielzahl an Messstrahlen und deren B-Mode-Synchronisierung zusammensetzt.

In der diagnostischen Anwendung des Ultraschalls kommen verschiedene Frequenzen in Abhängigkeit von erforderlicher Eindringtiefe und Bildauflösung zum Einsatz. Letztere erfordert möglichst hohe Frequenzen, was jedoch zur Folge hat, dass diese stärker vom Gewebe absorbiert werden und daraufhin die maximale Laufstrecke bzw. -tiefe deutlich eingeschränkt wird. Bei der abdominalen Sonographie werden beispielsweise Schallköpfe mit durchschnittlich 3-4 MHz angewandt, denn diese niedrigeren Frequenzen ermöglichen erst, jedoch auf Kosten der Auflösung, die notwendige Eindringtiefe des Schalls zur Evaluation innerer Organe. In der Dermatologie benötigt man aus Sicht der Bildgebung eine möglichst detailreiche Auflösung in axialer und lateraler Ebene, um die sehr kleinen dermalen Strukturen beurteilen zu können. Große Bedeutung spielt dies u. a. bei der Einschätzung von kutanen Tumoren, wie dem malignen Melanom, da hier die Tiefenausdehnung in die dermalen Schichten von essentieller Bedeutung für das therapeutische Vorgehen ist. Desweiteren kann eine Infiltration von Nachbarstrukturen erkannt und beurteilt werden. Da hierbei nur eine geringe Tiefe bei der Gewebedarstellung im Vergleich zu anderen Anwendungsgebieten des Ultraschalls notwendig ist, werden Frequenzen zwischen 18-20 MHz genutzt. Aufgrund dessen sowie einer nicht-invasiven, schonenden und kosteneffektiven Anwendung stellt die dermale Ultraschallvermessung ebenfalls bezüglich der Fragestellung dieser Arbeit das präferierte diagnostische Instrument dar.

1.9 Bioimpedanzanalyse

Die Bioimpedanzanalyse beschreibt ein Verfahren, welches mittels eines konstanten Wechselstroms von 50 Hz den Widerstand (Impedanz) des menschlichen Körpers bestimmt. Dieser unterteilt sich in die Resistanz R und die Reaktanz X_c , welche sich abhängig von der Länge des Körpers, des Volumens sowie der Zusammensetzung der Gewebe mit unterschiedlichem elektrischen Widerstand zeigen. Die intra- und extrazellulären Flüssigkeitsmengen bestimmen hierbei maßgeblich die Resistanz R , wohingegen die Reaktanz X_c durch die Kondensatoreigenschaften der Lipid-Doppelschichten der Zellmembranen bewirkt wird (Data Input GmbH 2013). Mit diesen beiden Variablen lassen sich anschließend mittels Computersoftware, welche auf eine Datensammlungen aus großen, untersuchten Probandenkollektiven zurückgreift, Aussagen zum Flüssigkeitshaushalt, dem Fettanteil sowie der Magermasse (Körpergewicht abzüglich des Körperfettanteils) treffen. Letztere wiederum lässt sich in Körperzellmasse und Extrazellulärmasse (z. B. extrazelluläres Wasser, extrazelluläre Proteine) unterteilen.



Abb. 4: Kompartimentmodell der Bioimpedanzanalyse (Ursula et al. 2004)

2 Zielstellung

Der katabole Effekt einer systemischen Behandlung mit Glucocorticoiden kann zu einer progressiven Atrophie der Haut führen, wofür zum aktuellen Zeitpunkt nur in begrenztem Umfang Daten vorliegen. Die klinische Beobachtung legt eine stärker betonte atrophisierende Wirkung des Methylprednisolons gegenüber dem Prednisolon nahe. Um dieser Vermutung näher zu kommen, wurde eine Datenerhebung im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation durchgeführt, um folgenden Fragen nach zu gehen:

- Wie ausgeprägt ist die kumulative Steroiddosis in beiden Kollektiven
- Besteht zwischen der kumulativen Steroiddosis und der Coriumdicke ein Zusammenhang
- Hat die Dauer der Anwendung zusätzlich zur kumulativen Dosis einen Einfluss auf die Dermisdicke
- Stellen Alter, Geschlecht und Gewicht weitere Einflussfaktoren für die Coriumdicke dar
- Lassen sich Hinweise für ein größeres atrophogenes Potential von Methylprednisolon gegenüber Prednisolon aufdecken

Der Dermisdurchmesser wird hierbei via einer hochauflösenden Ultraschallmessung an standardisierten Punkten an den Unterarmen der Probanden erfasst. Eines der zwei untersuchten Kollektive setzt sich aus Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zusammen, welche ausschließlich eine Langzeitcorticoidtherapie in Form des Prednisolons erhalten haben. Das hiermit zu vergleichende Kollektiv besteht aus Patienten mit erhaltener Nierentransplantation und immunsuppressiver Behandlung mittels Methylprednisolon.

3 Material und Methoden

3.1 Design der Untersuchung

Die Datenerfassung erfolgte zum einen retrospektiv aus vorliegenden Krankenunterlagen und zum anderen mittels einmalig erhobener biometrischer Parameter einschließlich Ultraschalluntersuchung sowie Bioimpedanzmessung. Ziele bestanden darin, eine mögliche Assoziation zwischen der kumulativen Steroiddosis des jeweiligen Glucocorticoids und der gemessenen Hautdicke aufzuzeigen sowie diese zwischen den zwei verschiedenen Präparatgruppen zu vergleichen.

3.2 Patientenkollektive und Datenerhebung

Insgesamt konnten Daten von 92 Patienten gewonnen werden. Vor dem Einschluss erfolgte eine ausführliche Aufklärung in Form eines Aufklärungsbogens sowie die schriftliche Einwilligung des Patienten. Die Untersuchungen dieser Promotionsarbeit waren Teil des wissenschaftlichen Projekts "Untersuchung der Auswirkungen verschiedener Anwendungsformen von Corticosteroiden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis" (Ethik-Votum 2011-65). Das Gesamtkollektiv aller eingeschlossenen Patienten dieser Studie setzte sich aus zwei Gruppen zusammen. Zum einen rekrutierten wir Männer und Frauen mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, welche in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Arbeitsbereich Rheumatologie mit einer Prednisolon-Dauertherapie in Behandlung waren. Das zweite Kollektiv setzte sich aus Patienten mit einem Nierentransplantat zusammen, welche in der Nierentransplantationsambulanz der Klinik für Innere Medizin II und der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit dem Glucocorticoid Methylprednisolon langzeitimmunsupprimiert wurden. Es wurden nur Daten von Patienten berücksichtigt, die mindestens ein Jahr mit entweder PS oder MP behandelt worden waren. Bei jedem Patienten wurde in dem genannten Zeitraum nur ein Corticosteroid angewandt. Desweiteren durften keine die Epidermis, Dermis oder Subcutis betreffenden Komorbiditäten vorliegen. Patienten, welche neben den zur Steroidtherapie führenden Grunderkrankungen andere schwere systemische Erkrankungen aufwiesen, wurden nicht erfasst.

Die Datenerfassung erfolgte stets im Zuge der regulären Ambulanztermine der Patienten im Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Vor der Ultraschallmessung erfolgte:

- Erfassung der Krankengeschichte,
- Erfassung der aktuellen und vergangenen Steroidmedikationen sowie anderer eingenommener Pharmaka
- biometrische Daten (Körpergröße, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, arterieller Blutdruck nach Riva-Rocci, sowie Herzfrequenz)
- Ausfüllen eines Fragebogens zu subjektiv wahrgenommenen Steroidnebenwirkungen
- Dokumentation aktueller Laborparameter (Elektrolyte, Blutbild, C-reaktives Protein, Albumin und Gesamteiweiß, Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate, Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL, LDL)

Das Erfassen der kumulativen Steroiddosis erfolgte über die Einsicht in die Stationsunterlagen, Ambulanzakten, Arztbriefe und digitalisierten Unterlagen der Universitätsklinik und musste über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nachvollziehbar sein und sich mit den Aussagen der Patienten decken.

3.3 Bioimpedanzanalyse

Im Anschluss an die Ultraschalluntersuchung führte ich bei jedem Patienten zusätzlich eine Bioimpedanzanalyse (BIA) durch. Bei dem verwendeten Gerät handelte es sich um ein *Nutriguard-MS* Impedanzanalysegerät der Firma *Data Input GmbH*, Darmstadt, Deutschland.

Die Auswertungssoftware war hierbei *NutriPlus© 5.4.1*. Die Platzierung der zwei Elektroden am rechten Fuß (Mittellinie der Malleolengabel und Grundgelenk der Großzehe) bzw. an der rechten Hand (Processus styloideus ulnae und Metacarpophalangealgelenk des Zeigefingers) erfolgte standardisiert und nach genauen Vorgaben durch den Hersteller.

3.4 Hautdickenmessung mittels Ultraschall und Messvorgang

In der vorliegenden Arbeit kam ein *MyLabTM 70XVision* Ultraschallgerät der Firma *Esaote* (Genua, Italien) zum Einsatz und die Dermisdicke wurde unter Hilfe eines Schallkopfes mit einem 18 MHz-Transducer und einer 10mm Gel-Vorlaufstrecke als Ankopplungsmedium bestimmt. Hierbei lag die maximale Eindringtiefe bei ca. 1,5 cm. Es haben konstante Messbedingungen hinsichtlich der Räumlichkeiten, Temperatur (22°C) und Luftfeuchtigkeit vorgeherrscht und die Durchführung vollzog sich im Laufe des Vormittags oder Nachmittags.

Bei jedem in die Studie eingeschlossen Patienten erfolgte die Bestimmung der Dermisdicke im Liegen an sechs standardisierten Punkten am volaren bzw. dorsalen Unterarm der rechten und linken Körperhälfte. Der erste Messpunkt (MP1R bzw. MP1L) war volar, ca. fünf Zentimeter proximal des der Körpermitte näher gelegenen Handwurzelgelenks lokalisiert, der Zweite (MP2R bzw. MP2L) gleich dem vorangegangenen, jedoch auf der dorsalen Unterarmseite und der Letzte (MP3R bzw. MP3L) fünf Zentimeter distal sowie volar des Ellenbogengelenks. Bei jedem Messvorgang wurde der Schallkopf möglichst senkrecht und parallel zum Handwurzelgelenk auf die Hautoberfläche aufgesetzt und anschließend das auf dem Monitor angezeigte Bild nach Adjustierung von Fokus und Signalstärke eingefroren. Daraufhin erfolgten fünf, über die gesamte Bildbreite gleichmäßig verteilte Messungen der Dermisdicke.

In der Darstellung der Haut via Ultraschall bei 18 MHz lassen sich folgende Strukturen abbilden (Abb. 5):

- echofreie Gelvorlaufstrecke (A)
- echoreiches Eintrittssignal durch Impedanzsprung zwischen Vorlaufstrecke und Haut (B); dieses verdeckt die Epidermis
- echoreiche Dermis (C)
- echoarme Subcutis mit Bindegewebssepten (D)

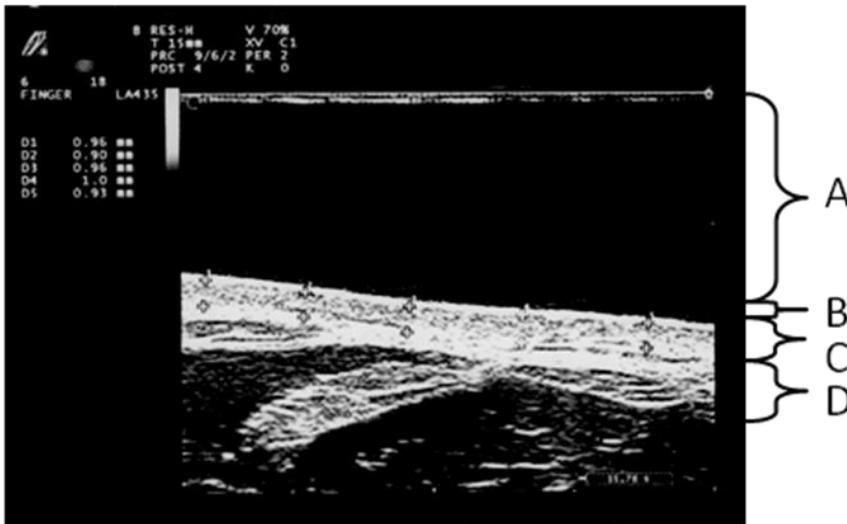


Abb. 5: Hochfrequenzultraschall der Haut (nähere Erläuterungen siehe Text)

Das Corium ließ sich hierbei durch eine deutlich größere Echogenität, einen echoreichen Reflex am Cutis-Subcutis-Übergang und die quer verlaufenden Bindegewebssepten des subkutanen Fettgewebes abgrenzen. Die Epidermis liegt bei Ultraschalluntersuchungen dieses Frequenzspektrums in dem Eintrittssignal des Schalls in die Haut verborgen. Gemessen wurde der Dermisdurchmesser zwischen eben diesem Signal und dem Ende des echogenen Coriums bzw. dem echoreichen Reflex der Grenze zur Cutis. Dieses Verfahren stellt eine in der Dermatologie routinemäßig angewandte Prozedur dar und kommt bei einer Vielzahl von Fragestellungen (siehe Einleitung) zur Anwendung (Wohlrab et al. 2010). Die Eignung dieses Verfahrens, korrekte Handhabung und Durchführung der Messung wurde hierbei initial durch die beteiligten Kollegen der Klinik für Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Halle evaluiert.

3.5 Biometrische Analysen

Zur Erfassung und systematischen Sammlung aller in der Studie gewonnenen Daten und Parameter kam das Softwareprogramm *Microsoft Office Excel 2007* zur Anwendung, welches ebenfalls zur Erstellung verschiedener Grafiken und Tabellen herangezogen wurde. Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von *SPSS Statistics 15.0* durchgeführt. Zu Beginn der Auswertung fanden deskriptive Analysen der Primärdaten statt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test und der einfache Sichtvergleich der Daten im Histogramm zur Prüfung auf eine Normalverteilung der Variablen innerhalb der Stichproben erfolgte als Voraussetzung für die Anwendbarkeit des t-Tests bzw. der Korrelation nach Pearson. Auf dieser Grundlage schloss sich ein Zwei-Stichproben-t-Test verschiedener Parameter der Studienpopulationen an. Bei fehlender Normalverteilung kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Dieser dient als parameterfreies, statistisches Instrument, welches in Analogie zum t-Test die Signifikanz einer Übereinstimmung zweier Verteilungen prüft, ohne eine Gauß-Verteilung vorauszusetzen. Zur Untersuchung von Assoziationen zwischen der kumulativen Steroiddosis, der Art des angewandten GC und der Dermisdicke fand die Korrelation nach Pearson bzw. Spearman und multiple lineare Regressionsanalyse Verwendung.

Letztere ermöglicht es, den Einfluss mehrerer Einflussfaktoren (unabhängige Variablen) absolut, wie auch relativ auf die Dermisdicke beurteilen zu können. Bei der Regression handelt es sich um ein Analyseverfahren der Statistik, welches dem Untersucher erlaubt, Zusammenhänge zwischen einer abhängigen sowie einer oder mehreren unabhängigen Variablen aufzuzeigen. Die Auswahl der Variablen erfolgte hierbei nach bereits vorhandenen empirischen Untersuchungen, physiologischen bzw. klinischen Gesichtspunkten und den erhaltenen Ergebnissen aus den Korrelationsverfahren, welche deutliche Zusammenhänge darstellen konnten.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Patientenkollektive

In der Methylprednisolongruppe fanden 47, in der Prednisolongruppe 45 Patienten Einschluss in die Untersuchung. Die Geschlechterverteilung der gesamten Studie zeigt eine leichte Betonung der Frauen und das mittlere Alter liegt bei annähernd 55 Lebensjahren. Die mittlere Körpergröße von 169 cm sowie das Gewicht von 75 kg ergeben einen durchschnittlichen BMI von 26,2 kg/m². Demnach liegt im Studienkollektiv gesamt betrachtet ein eher präadipöser Ernährungszustand vor. Die kumulative Steroiddosis der letzten zwei Jahre vor dem Zeitpunkt der sonographischen Messung beträgt im arithmetischen Mittel 3,9 g (Standardabweichung 2,6 g). Die allgemeine Dermisdicke aller Messpunkte zusammen betrachtet (GesamtMittelMP) zeichnet sich mit 0,71 mm ab, wobei einzeln gesehen MP2 das stärkste Corium (0,79 mm), gefolgt von MP1 (0,71 mm) und MP3 (0,62 mm), aufweist. Im Vergleich beider

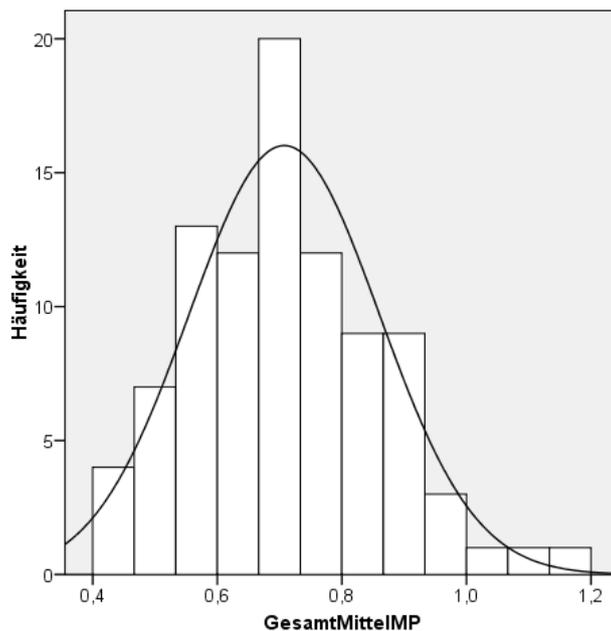


Abb. 6: Histogramm - mittlere Hautdicke beider Glucocorticoidkollektive
GesamtMittelMP in mm

Patientengruppen wird deutlich, dass unter denen, welche Prednisolon als Glucocorticoid erhalten, der Anteil der Frauen gegenüber den Männern erhöht ist.

Tabelle 3: Vergleich der Glucocorticoidgruppen:

	Prednisolonkollektiv		Methylprednisolonkollektiv	
	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>Alter in Jahren</i>	55,7	16,49	54,1	10,43
<i>Größe in m</i>	165,5	8,50	171,5	8,88
<i>Gewicht in kg</i>	73,7	17,35	75,6	15,08
<i>KD2Jahre in g</i>	3,85	1,90	3,99	3,18
<i>KD1Jahr in g</i>	2,20	1,36	1,66	0,92
<i>KD1/2Jahr in g</i>	1,21	1,01	0,75	0,37

4.2 Betrachtungen zur Dermisdicke

4.2.1 Deskriptiver Vergleich beider Corticoid-Kollektive

Hinsichtlich der Kumulativdosis des Steroids unterscheiden sich beide Gruppen von einander nur unwesentlich (Prednisolongruppe KD2Jahre = 3,85 g vs. Methylprednisolongruppe KD2Jahre = 3,99 g).

Im Vergleich zwischen Prednisolon und Methylprednisolon weist in allen drei Messbereichen (MP1, MP2, MP3) die Prednisolongruppe eine größere Coriumdicke auf (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Deskriptiver Vergleich der Glucocorticoidgruppen hinsichtlich Alter, Body-Mass-Index (BMI) und der Dermisdicke

	<i>Medikament</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standard- abweichung</i>	<i>Mittelwert- vergleich (U-Test bzw. t-Test)</i>
<i>Alter*</i>	Prednisolon	55,71	16,4	$p = 0,586$
	Methylprednisolon	54,13	10,4	
<i>BMI</i>	Prednisolon	26,8	5,5	$p = 0,258$
	Methylprednisolon	25,6	4,3	
<i>GesamtMittelMP</i> **	Prednisolon	0,77	0,15	$p < 0,001$
	Methylprednisolon	0,65	0,12	
<i>MP1**</i>	Prednisolon	0,76	0,15	$p = 0,003$
	Methylprednisolon	0,67	0,12	
<i>MP2**</i>	Prednisolon	0,89	0,21	$p < 0,001$
	Methylprednisolon	0,69	0,16	
<i>MP3**</i>	Prednisolon	0,66	0,13	$p = 0,001$
	Methylprednisolon	0,57	0,11	

* in Jahren; ** in mm

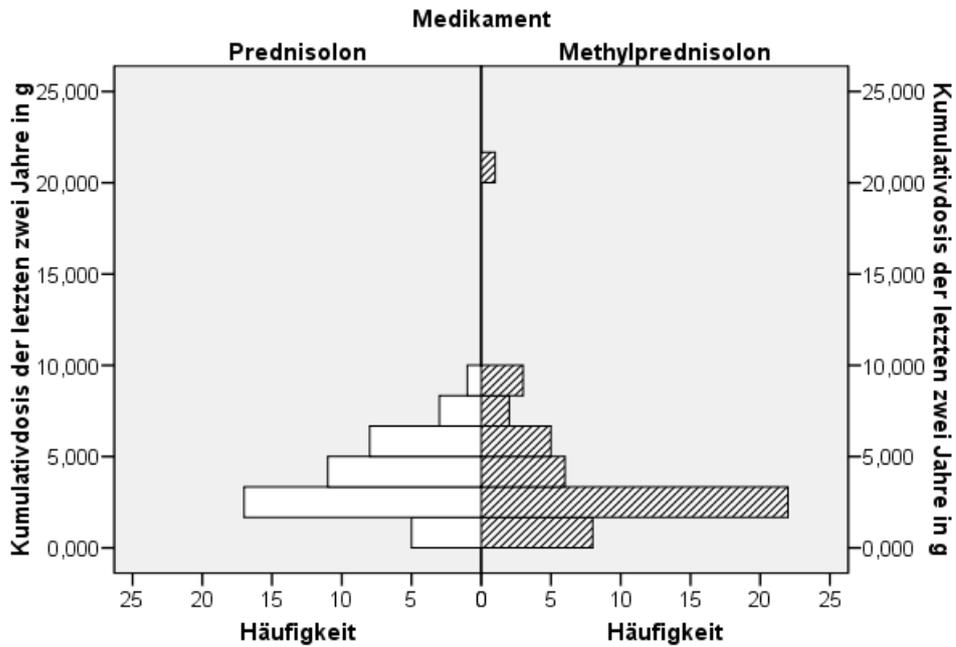


Abb. 7: Histogramm - Vergleich der Kumulativdosis der letzten zwei Jahre zwischen Kollektiven

Auch in den Abb. 8 sowie Abb. 9 lässt sich aus den Histogrammen erkennen, dass die Häufigkeitsgipfel der Dermisdicken bei Patienten mit Prednisolon hier in höheren Bereichen liegen.

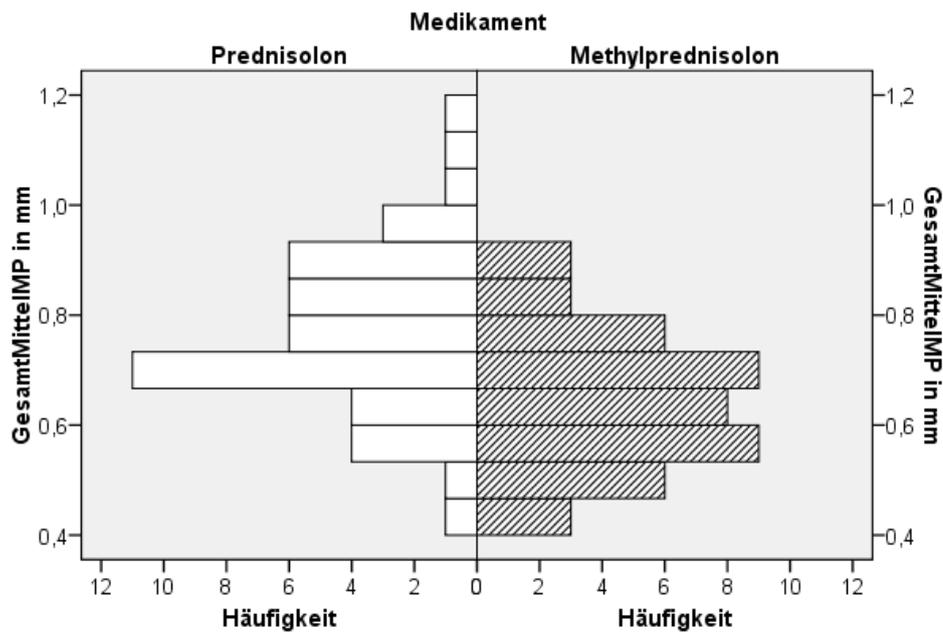


Abb. 8: Histogramm - Mittlere Dermisdicke der Glucocorticoidkollektive im Vergleich

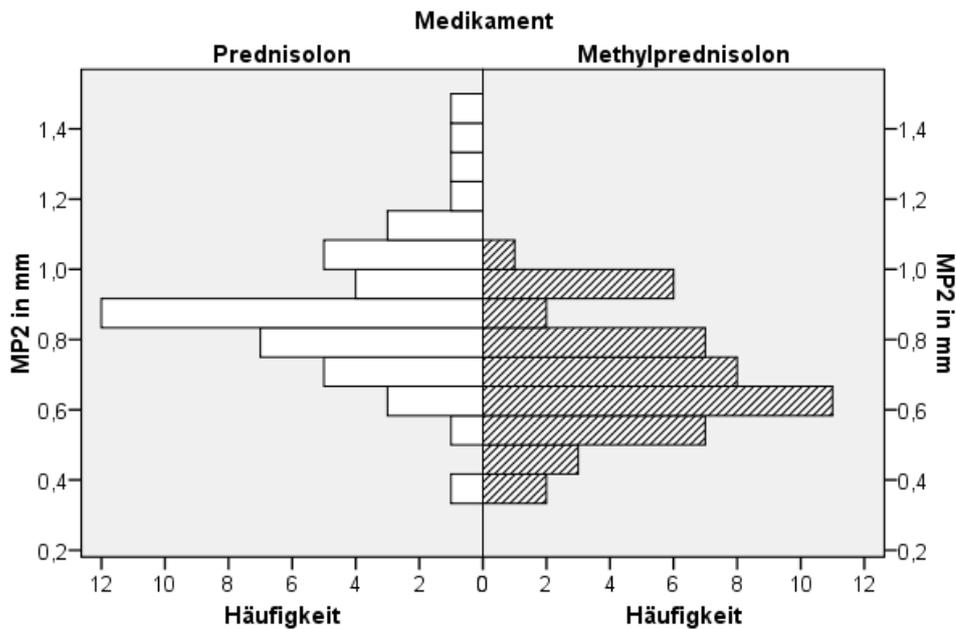


Abb. 9: Histogramm - Dermisdicke der Glucocorticoidkollektive am Messpunkt zwei (MP2) im Vergleich

4.2.2 Mittelwertvergleich mittels T-Test/U-Test

Innerhalb der Prednisolongruppe zeigten sich hinsichtlich des durchgeführten Kolmogorov-Smirnov-Tests lediglich die Kumulativdosis des letzten halben Jahres (KD1/2Jahr) keine Normalverteilung ($p=0,006$). Alle weiteren Parameter waren normalverteilt. Das Methylprednisolon einnehmende Patientenkollektiv wies hinsichtlich der untersuchten Variablen lediglich bei den drei Kumulativdosen (KD1/2Jahr, $p=0,001$; KD1Jahr $p=0,001$; KD2Jahre, $p=0,01$) eine Abweichung von der Gauß-Verteilung auf. Daher kam für diese Variablen zum Vergleich der Mittelwerte der Corticoidgruppen der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Zum Mittelwertvergleich der normalverteilten Daten beider Gruppen kommt im Folgenden der t-Test bei zwei unabhängigen Stichproben zur Anwendung.

Aus dem t-Test lässt sich ableiten, dass die Dermisdicke der Methylprednisolongruppe sich signifikant von dem Prednisolonkollektiv unterscheidet (siehe Tabelle 4). Das Corium der Methylprednisolon einnehmenden Patienten ist dünner ausgeprägt.

Seitens des Alters und des BMI lässt sich keine Evidenz feststellen, dass sich beide Gruppen statistisch sicher voneinander unterscheiden.

Im Vorfeld der Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests konnte eine Varianzhomogenität mittels Levine-Test nachgewiesen werden. Der U-Test selbst offenbarte, dass innerhalb des

gesamten Patientenkollektivs im Verlauf des Jahres vor Dermismessung kumulativ signifikant größere Mengen Prednisolon als Methylprednisolon im Gruppenvergleich eingenommen wurden (KD1/2Jahr, $p < 0,001$; KD1Jahr, $p = 0,022$).

4.2.3 Korrelation

Die signifikanten Korrelationskoeffizienten zwischen dem angewandten Glucocorticoidtyp (Medikament) und den Kumulativdosierungen des letzten halben (KD1/2Jahr) mit $p = 0,005$ und ganzen Jahres (KD1Jahr) mit $p = 0,028$ verdeutlichen, wie in der deskriptiven Statistik bereits gezeigt, die leicht größere Kumulativdosis in dem Prednisolonkollektiv (s. Tabelle 3).

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Glucocorticoidtyp und der Dermisdicke (s. Tabelle 5) zeigen sich hoch signifikante, negative Abhängigkeiten mit der Einnahme von Methylprednisolon für die gesamte Coriumdicke (GesamtMittelMP) mit $r = -0,412$ ($p < 0,001$), MP1 ($r = -0,308$; $p = 0,003$), MP2 ($r = -0,463$; $p < 0,001$) und MP3 ($r = -0,347$; $p = 0,001$). Die Stärke des Coriums ist demnach bei Patienten mit Methylprednisoloneinnahme deutlich geringer ausgeprägt.

Tabelle 5: Korrelation nach Pearson zwischen Glucocorticoidtyp, Kumulativdosierungen und Dermisdicke (Ausschnitt)

		<i>Medikament</i>	<i>KD1/2Jahr</i>	<i>KD1Jahr</i>	<i>KD2Jahre</i>
<i>Medikament</i>	Pearson-Korrelation <i>r</i>	1	-0,293	-,229	0,027
	Signifikanz <i>p</i>		0,005	0,028	0,797
<i>GesamtMittelMP</i>	<i>r</i>	-0,412	0,112	0,023	-0,119
	sig.	> 0,001	0,287	0,827	0,260
<i>MP1</i>	<i>r</i>	-0,308	0,097	0,014	-0,096
	<i>p</i>	0,003	0,357	0,895	0,364
<i>MP2</i>	<i>r</i>	-0,463	0,103	0,025	-0,089
	<i>p</i>	> 0,001	0,328	0,815	0,399
<i>MP3</i>	<i>r</i>	-0,347	0,116	0,025	-0,161
	<i>p</i>	0,001	0,273	0,815	0,124

Mittels der Korrelation nach Spearman lässt sich zusätzlich eine signifikante, jedoch nur mäßig starke negative Korrelation zwischen der kumulativen Steroiddosis der letzten zwei Jahre (KD2Jahre) und den Messpunkten GesamtMittelMP ($r_s = -0,227$; $p = 0,03$), MP1 ($r_s = -0,233$; $p = 0,025$) und MP3 ($r_s = -0,246$; $p = 0,018$) nachweisen.

4.2.4 Multiple lineare Regressionsanalyse

Zunächst erfolgt die Betrachtung des arithmetischen Mittels aller drei Messpunkte (GesamtMittelMP) als abhängige Variable der Regressionsanalyse.

In das Modell aufgenommene Variablen umfassen den Glucocorticoidtyp (Medikament), dessen Kumulativdosis des letzten halben (KD1/2Jahr) bzw. ganzen Jahres (KD1Jahr) oder der letzten zwei Jahre (KD2Jahre), das Alter, Geschlecht und Gewicht der Patienten. Dies wurde ebenfalls für die Evaluation der einzelnen Messpunkte (MP1; MP2; MP3) beibehalten.

Das erste detaillierter zu betrachtende Modell umfasst die oben genannten unabhängigen Variablen einschließlich der kumulativen Glucocorticoiddosis der letzten zwei Jahre, zu sehen in der Variablenübersicht.

Tabelle 6: Modellzusammenfassung Regressionsanalyse

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	0,615(a)	0,378	0,342	0,12

a Einflußvariablen : (Konstante), KD2Jahre, Medikament, Gewicht, Alter, Geschlecht

b Abhängige Variable: GesamtMittelMP

Aus der Modellzusammenfassung (siehe Tabelle 7) lassen sich folgende Ergebnisse gewinnen. Die multiple Korrelation R entspricht der einfachen Korrelation der durch das Modell vorhergesagten Werte mit den tatsächlich Beobachteten und beträgt 0,615. Das Bestimmtheitsmaß R^2 beträgt hier 0,378 und das korrigierte Bestimmtheitsmaß \bar{R}^2 zeigt sich mit 0,342 bzw. 34,2%.

Die im Anschluss von SPSS durchgeführte Varianzanalyse betrachtet das Varianzen-Verhältnis der Regression (erklärt) zu den aufgetretenen Residuen (nicht erklärt). Der hierbei durchgeführte F-Test, ein Signifikanztest, prüft, ob das Bestimmtheitsmaß des Regressionsmodells Null entspricht. Mit einem p -Wert von $< 0,001$ ist davon auszugehen, dass die Hypothese eines Bestimmtheitsmaßes = 0 abgelehnt werden kann. Demnach besitzt das vorliegende Modell einen Erklärungswert für die Dermisdicke als abhängige Variable.

Aus der Koeffizienten-Ausgabe (siehe Tabelle 7) lässt sich als erstes die Regressionsgleichung bestimmen:

$$\begin{aligned} \text{GesamtMittelMP} = & 0,843 - 0,154 \times \text{Medikament} + 0,067 \times \text{Geschlecht} + 0,003 \times \text{Gewicht} \\ & - 0,002 \times \text{Alter} - 0,013 \times \text{KD2Jahre} + \varepsilon \end{aligned}$$

Alle Prädiktoren, welche in das Modell eingeschlossen worden sind, offenbaren sich auf dem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ statistisch signifikant und können demnach abgesichert werden. Bei Betrachtung der nicht standardisierten Regressionskoeffizienten zeigt sich, dass das Alter sowie die kumulative Steroiddosis der letzten zwei Jahre einen negativen Einfluss auf die Dermisdicke ausüben. In positiver Auswirkung gehen das männliche Geschlecht (in Datenerfassung $\text{♂} = 1$; $\text{♀} = 0$), sowie das Körpergewicht ein. Da jedoch in nicht standardisierter Form der Einfluss der unabhängigen Variablen auf das Corium aufgrund der jeweils unterschiedlichen Maßeinheiten nur unzureichend verglichen werden kann, eignen sich hier die standardisierten Koeffizienten. Demnach bestreitet der Glucocorticoidtyp mit $-0,508$ den stärksten Einfluss auf die abhängige Variable (Dermisdicke). Der Sachverhalt, dass ein Patient Methylprednisolon einnimmt, zeigt einen deutlich negativen Einfluss auf die Dermis und eine stärker ausgeprägte dermale Atrophie im Vergleich zu Prednisolon. Zusätzlich offenbart sich der positive Einfluss des Körpergewichts ($0,266$). Annähernd gleiche Einflussstärke, aber mit unterschiedlichem Vorzeichen, zeigen sich das Geschlecht ($0,217$), das Alter ($-0,221$) sowie die Kumulativdosis der letzten zwei Jahre ($-0,216$).

Tabelle 7: Koeffizientenausgabe Regression

	<i>Nicht standardisierte Koeffizienten</i>		<i>Standardisierte Koeffizienten</i>	<i>Signifikanz</i>
	B	Standardfehler	Beta	Partiell
<i>(Konstante)</i>	0,843	0,098		0,000
<i>Medikament</i>	-0,154	0,027	-0,508	> 0,001
<i>Geschlecht</i>	0,067	0,029	0,217	0,023
<i>Gewicht</i>	0,003	0,001	0,266	0,004
<i>Alter</i>	-0,002	0,001	-0,221	0,015
<i>KD2Jahre</i>	-0,013	0,005	-0,216	0,017

Abhängige Variable: GesamtMittelMP

Zusammengefasst zeigt sich, dass das Alter, Gewicht, Geschlecht, die Kumulativdosis der letzten zwei Jahre und der Glucocorticoidtyp einen signifikanten Einfluss auf die Dermisdicke ausüben, wobei zuletzt genannter offensichtlich am stärksten gewichtet ist.

Zum Vergleich des Einflusses der verschiedenen kumulativen Steroiddosen sollen hier nun das Bestimmtheitsmaß, der nicht standardisierte und standardisierte Regressionskoeffizient sowie deren Signifikanzwert p Betrachtung finden. Das Regressionsmodell wies konstant, abgesehen von der sich ändernden Kumulativdosis, die gleichen Prädiktoren auf.

Tabelle 8: Vergleich der Kumulativdosierungen

	<i>Kumulativdosis (KD) des letzten halben Jahres</i>	<i>KD des letzten Jahres</i>	<i>KD der letzten zwei Jahre</i>
<i>Bestimmtheitsmaß R^2</i>	0,347	0,362	0,378
<i>Nicht standardisierter Koeffizient</i>	-0,022	-0,022	-0,013
<i>Standardisierter Koeffizient</i>	-0,113	-0,170	-0,216
<i>Signifikanz p</i>	0,23	0,064	0,017

4 Ergebnisse

Der standardisierte Koeffizient der Kumulativdosis der letzten zwei Jahre hat auf die Dermisdicke den größten Einfluss. Unter Berücksichtigung der Signifikanzwerte kann nur Letztgenannter sicher in eine Interpretation eingeschlossen werden.

Bei separater Betrachtung der einzelnen Messpunkte ergaben sich bei Beibehaltung der restlichen Variablen folgende Ergebnisse:

Tabelle 9: Einfluss von Glucocorticoidtyp und Kumulativdosis der letzten zwei Jahre auf die Dermismesspunkte

		<i>MP1</i>	<i>MP2</i>	<i>MP3</i>
Bestimmtheitsmaß R^2		0,342	0,398	0,274
Medikament	Nicht standardisierter Koeffizient	-0,12	-0,222	-0,274
	Standardisierter Koeffizient	-0,415	-0,532	-0,449
	Signifikanz p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
KD2Jahre	Nicht standardisierter Koeffizient	-0,011	-0,015	-0,011
	Standardisierter Koeffizient	-0,196	-0,192	-0,224
	Signifikanz p	0,035	0,031	0,022

Dieses Ergebnis stimmt mit der Beobachtung überein, dass die Coriumdicke der Methylprednisolongruppe am dorsalen Messpunkt des Unterarms den größten relativen sowie absoluten Unterschied zu den Prednisolonpatienten aufweist. Die kumulative Gesamtdosis des eingenommenen Glucocorticoids zeigt sich annähernd gleich verteilt in seiner Auswirkung auf die unterschiedlichen Punkte mit leichter Betonung von MP3.

Tabelle 10: Einfluss der Kumulativdosis des letzten halben Jahres auf Dermismesspunkte

	<i>MP1</i>	<i>MP2</i>	<i>MP3</i>
Nicht standardisierter Regressionskoeffizient <i>b</i>	-0,02	-0,034	-0,012
Signifikanz <i>p</i>	0,262	0,168	0,493

Die Regressionsanalyse des Einflusses der Kumulativdosis des letzten halben Jahres auf die einzelnen drei Messpunkte liefert keine statistisch signifikanten Ergebnisse (siehe Tabelle 10). Innerhalb dieses Einnahmezeitraums ist es daher nicht möglich, verlässliche Aussagen zum Einfluss des Glucocorticoids auf die Dermisdicke zu gewinnen.

Tabelle 11: Einfluss der Kumulativdosis des letzten Jahres auf Dermismesspunkte

	<i>MP1</i>	<i>MP2</i>	<i>MP3</i>
Nicht standardisierter Regressionskoeffizient <i>b</i>	-0,02	-0,031	-0,015
Signifikanz <i>p</i>	0,082	0,052	0,192

Auch im Zeitintervall der letzten zwölf Monate (s. Tabelle 11) zeigen sich hinsichtlich der kumulativen Steroiddosis keine eindeutig signifikanten Ergebnisse (bei $\alpha=0,05$).

Zusammengefasst lässt sich lediglich für die Kumulativdosis des verabreichten Glucocorticoids der letzten zwei Jahre ein statistisch gesicherter negativer Einfluss auf die Dermisdicke sowohl aller Messpunkte gemeinsam (arithmetisches Mittel), als auch einzeln betrachtet (MP1, MP2, MP3) nachweisen.

4.3 Bioimpedanzmessung

Die Gruppenstatistik zu den Parametern der Bioimpedanzmessung kann der Tabelle 12 entnommen werden. Hierin zeigt sich, dass unter den Prednisolonpatienten der Körperfettanteil höher liegt und dem entsprechend die Magermasse im Vergleich zur Methylprednisolongruppe geringer ausfällt. Ebenfalls ist in letztgenanntem Kollektiv die Extrazellulärmasse ausgeprägter.

Tabelle 12: Gruppenstatistik - Bioimpedanzmessung

	<i>Medikament</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Standardfehler des Mittelwertes</i>
<i>WtHR</i>	Prednisolon	0,90	,080	,012
	Methylprednisolon	0,93	,068	,010
<i>Körperfett</i>	Prednisolon	22,2	12,1	1,81
	Methylprednisolon	19,3	10,2	1,50
<i>Körperwasser</i>	Prednisolon	38,1	8,7	1,31
	Methylprednisolon	41,4	8,2	1,20
<i>Körperzellmasse</i>	Prednisolon	23,5	6,4	,97
	Methylprednisolon	26,8	6,0	,89
<i>Magermasse</i>	Prednisolon	52,1	11,9	1,79
	Methylprednisolon	55,5	12,4	1,82
<i>Extrazellulärmasse</i>	Prednisolon	28,6	8,0	1,21
	Methylprednisolon	30,9	8,4	1,24

Der dem t-Test vorangegangene Test nach Levene weist bei allen hier betrachteten Variablen eine Varianzgleichheit nach und die Nullhypothese kann stets beibehalten werden. Im Vergleich der Bioimpedanzparameter zwischen den Steroidgruppen lässt sich lediglich für die Körperzellmasse ($p = 0,015$) ein eindeutiger Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven ausmachen. Tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikant zeigen sich die Waist-to-Hip-Ratio (WtHR) mit $p = 0,051$ und das Körperwasser ($p = 0,067$).

4 Ergebnisse

Aus statistischer Sicht sind sich ebenfalls nicht sicher unterscheidende Bioimpedanzparameter Körperfett ($p = 0,221$), Magermasse ($p = 0,181$) sowie Extrazellulärmasse ($p = 0,192$).

5 Diskussion

5.1 Unerwünschte Wirkungen der Glucocorticoide

Seit der Einführung von Glucocorticoiden in der Medizin sehen sich die Anwender in der Rheumatologie im Spannungsfeld zwischen einer schnell zu erreichenden Krankheitskontrolle und den schädigenden Langzeitfolgen (Saag et al. 1994; Ravindran et al. 2009). Diese umfassen zum Teil irreversible Schädigungen wie Osteoporose (van Staa et al. 2009), Haut- und Muskelatrophie (Schoepe 2006; Hasselgren et al. 2010), Schädigungen des Herzkreislaufsystems und Störungen des Zuckerstoffwechsels (Pincus & Castrejón 2012; Hoes et al. 2011), auf die im Folgenden noch genauer eingegangen werden soll.

Diese Sachverhalte fordern nicht nur Ärzte zu bedachter Anwendung, sondern stellen auch für Patienten eine Belastung dar. Die sog. "Steroidangst" fußt häufig auf unreflektierter Eigenrecherche des Patienten, Erfahrungen von Verwandten bzw. Bekannten und der Laienpresse, aber auch auf realen negativen Erfahrungen mit diesen Präparaten. So zeigte eine Untersuchung von Morrison et al. bei 148 ambulanten Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis, dass 100 (68%) von ihnen die empfohlene und indizierte Corticoidtherapie ablehnten. Diejenigen, die akzeptierten, wiesen ein höheres Alter, eine größere Krankheitsaktivität und mehr vorherigen Kontakt zu DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) auf (Morrison 2003).

Einer der schwerwiegendsten Effekte betrifft die katabole Wirkung der GC auf den Knochenstoffwechsel und der daraus folgenden Osteoporose bzw. der Gefahr von Knocheninfarkten mit nachfolgender Osteonekrose. Dieser führt in Abhängigkeit von Behandlungsdauer und kumulativer Dosis zu einem substantiellen und zum Teil irreversiblen Verlust in der Knochendichte und der daraus folgenden Gefahr von pathologischen Frakturen (van Staa et al. 2007; van Staa et al. 2009; Kirigaya et al. 2011). Ursächlich hierfür ist unter anderem der negative Einfluss der Steroide auf die Synthese von Kollagen Typ I und die Steigerung der Expression von Kollagenasen verantwortlich zu machen (Delany et al. 1995).

Ähnliche katabole und atrophisierende Wirkungen lassen sich auch auf die Muskulatur nachweisen und begründen sich auch hier durch die Beeinflussung von Transkriptionsfaktoren wie z.B. MyoD oder Myogenin (Hasselgren et al. 2010) oder einem abgesenkten Androgenlevel im Serum (Crawford 2003).

GC weisen des weiteren unerwünschte Effekte auf das kardiovaskuläre System auf. So tragen Corticoid-Nebenwirkungen wie Übergewicht, Hyperlipidämie und Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus (Hoes et al. 2011), Bluthochdruck sowie erhöhte Katecholaminwirkung zur erhöhten Morbidität und Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse bei (Ravindran et al. 2009; Kaiser et al. 2010; Souverein 2004).

Eine weitere unerwünschte Wirkung, welche in der Dermatologie besondere Beachtung findet und von Patienten häufig als lästig beschrieben wird, stellt der Atrophie bewirkende Effekt der GC auf die Haut dar. Die epidermale bzw. dermale Atrophie bewirkt die Einschränkung einer Hauptfunktion dieses Organs, den Körper durch eine selektiv permeable Barriere gegen Umwelteinflüsse abzuschirmen. Dieser Funktionsverlust ist durch eine Dickenabnahme von Epidermis sowie Dermis verursacht und die dünne, glänzende Haut zeigt eine deutlich gesteigerte Fragilität mit Läsionen, Prellmarken bzw. Hämatomen und Neigung zu Teleangiektasien (Schoepe 2006). Für diesen Zustand sind verschiedene Faktoren verantwortlich. Zum einen liegt in der Corticoid-geschädigten Haut eine verminderte Proliferationsrate bzw. Zellgröße von Keratinocyten, als zelluläres Substrat der Epidermis und der Fibrocyten als Hauptzellen der Dermis (Schoepe 2006; Kolbe et al. 2001) vor. Hinzu kommt eine verminderte Synthese von extrazellulären Matrixproteinen (EZMP) und deren Bestandteilen wie der Mukopolysaccharide oder Proteoglykane (Saarni & Hopsu-Havu 1978; Lehmann et al. 1983) in Erscheinung. Diese verminderte Menge von EZMP führt zu einer veränderten Geometrie bis hin zum Kollaps des Bindegewebsnetzwerkes der Cutis (Lehmann et al. 1983). Hinsichtlich weiterer Matrixbestandteile ließ sich die verminderte Produktion von Kollagen Typ I/III (Russell et al. 1989; Schoepe 2006) sowie Elastin (Russell et al. 1995) nachweisen, die mechanische Widerstandsfähigkeit bzw. Flexibilität vermitteln. Matrix-Metalloproteinasen vom Typ 1,2,3 und 9, entscheidende Enzyme von geweblichem Umbau- und Regenerationsprozessen, konnten ebenfalls in verminderter Menge nachgewiesen werden (Schoepe et al. 2010). Desweiteren erhöhen GC die Expression von verschiedenen, für die Spaltung von Kollagenen verantwortlichen Kollagenasen (Delany et al. 1995).

Eine der Grundannahmen dieser Arbeit besagt, dass sich die Dermisdicke bei Patienten mit oraler Langzeiteinnahme von Prednisolon im Vergleich zu Methylprednisolon unterscheidet und für Letzteres ein erhöhtes Atrophiepotential der Haut besteht. Zwischen den Gruppen zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Coriumstärke mit deutlich höheren Messwerten des Prednisolonkollektivs an allen betrachteten Punkten. Hinweise, dass diese Beobachtung nicht an anderen, in beiden Gruppen erhobenen Merkmalen zu erklären ist, zeigen sich in den Korrelationsbetrachtungen nach Pearson bzw. Spearman. Hier kann man erkennen, dass die Einnahme von Methylprednisolon statistisch sicher mit einer geringeren Dermisdicke assoziiert und als Hinweis auf den größeren Effekt auf die Haut zu interpretieren ist. Die

Regressionsanalyse, welche zu einem gewissen Teil die Überprüfung von angenommenen Kausalzusammenhängen erlaubt, differenziert die Einflüsse der in das Modell aufgenommenen Variablen, wie Glucocorticoidtyp, dessen Kumulativdosis, Alter, Geschlecht und Gewicht auf die Dermisdicke. Die Regressionskoeffizienten untermauern, dass die Einnahme von Methylprednisolon mit einer deutlich geringeren Dermisdicke bzw. stärker ausgeprägten dermalen Atrophie in Zusammenhang steht. Die Erkenntnis wird von der Tatsache gestützt, dass in der Methylprednisolongruppe eine größere Anzahl an Männern Einschluss fand. Das männliche Geschlecht ist mit einem stärker ausgebildeten Corium vergesellschaftet (Derrai et al. 2014), was u. a. durch den Einfluss von Sexualhormonen zu erklären ist (Dao & Kazin 2007). Dennoch liegt die dermale Dicke der Methylprednisolon einnehmenden Patienten deutlich unterhalb der Prednisolongruppe. Die Kumulativdosierungen der 6 und 12 Monate vor Ultraschalluntersuchung lagen in dem Prednisolonkollektiv höher. Dies sollte bei gleich angenommenem Atrophieeffekt eine verstärkte Schmälerung der Haut zur Folge haben. Dafür ergab sich jedoch sowohl in der Messung als auch den Korrelations- und Regressionsbetrachtungen kein Anhalt. Das Ergebnis unterstreicht ebenfalls den geringeren Effekt von oralem Prednisolon auf die Dermis im Vergleich zu Methylprednisolon.

An dieser Stelle sei auf die Problematik der Äquivalenzdosierungen der Glucocorticoide hingewiesen (s. Tabelle 13).

Tabelle 13 Äquivalenzdosen ausgewählter Glucocorticoide (Kaiser et al. 2010)

Wirkstoff	Äquivalenzdosis (mg)
<i>Cortisol</i>	25
<i>Prednisolon</i>	5
<i>6-Methyl-Prednisolon</i>	5 (4*)
<i>Dexamethason</i>	1

* abweichende Äquivalenzdosis nach Aktories et al. 2009

Diese finden bereits seit vielen Jahrzehnten im klinischen Alltag Anwendung. Allerdings existiert keine sichere Evidenz für konkrete Unterscheide der Wirkstärke, welche sich außerdem lediglich auf die genomischen Effekte der Glucocorticoide bezieht (Buttgereit 2002). Bezug wird hierbei zumeist auf das Körper-eigene Hydrocortison genommen und der entsprechend verstärkte, empirische Wirkfaktor ersichtlich (z. B. 5 mg Hydrocortison = 1 mg Methylprednisolon). Vorteil dieses Vorgehens liegt in einer sichereren klinischen Anwendung und dem Vergleich verschiedener Glucocorticoidpräparate. Nachteilig zeigt sich jedoch die

unsichere Evidenz dieses Vorgehens sowie die schlechtere Anwendbarkeit von Äquivalenzdosierungen im Bereich höherer Glucocorticoiddosierungen. Hier bestehen Hinweise auf ausgeprägte Abweichungen dieser, transskriptionelle Vorgänge beschreibenden Kenngrößen aufgrund der deutlich zunehmenden, nicht-genomischen Effekte bei Hochdosis- bzw. Pulstherapien (Lipworth 2000). Zudem beschreiben Äquivalenzdosierung nur den glucocorticoiden, nicht aber den mineralocorticoiden Effekt, welcher innerhalb der verschiedenen Präparate ebenfalls unterschiedlich ausgeprägt ist.

In der Literatur lassen sich verschiedene Angaben zur Wirkstärke beider Glucocorticoide finden, welche zwischen gleicher Potenz und einem Fünftel stärkerer Wirkung von Methylprednisolon differieren (Aktories et al. 2009; Kaiser et al. 2010). Geht man von einer zwanzig Prozent größeren Wirkstärke des Methylprednisolons aus und passt die Kumulativdosis des letzten Jahres dem Prednisolonäquivalent an, so besteht dennoch eine höhere Glucocorticoideinnahme in dem Prednisolonkollektiv.

Anhand der Korrelationskoeffizienten lässt sich zeigen, dass keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Steroidmenge des halben bzw. ganzen Jahres vor der Messung mit der Hautdicke nachgewiesen werden können. Für den Zeitraum von zwei Jahren vor der Observation kann jedoch eine schwache Korrelation statistisch abgesichert werden. In der Regressionsanalyse zeigte sich ebenfalls das größte und statistisch signifikante Bestimmtheitsmaß R^2 in dem Modell, welches die kumulative Menge der letzten zwei Jahre einschloss. Dies lässt Rückschlüsse darauf zu, dass die dermale Atrophie durch systemische Glucocorticoide womöglich erst im Verlauf von 12 bis 24 Monaten zur vollen Ausprägung kommt. Dies deckt sich mit dem klinischen Eindruck sowie den Erfahrungsberichten von betroffenen Patienten. Empirische Daten bezüglich dieser Annahme bei systemischer Anwendung von Glucocorticoiden bestehen jedoch zum aktuellen Zeitpunkt nicht.

Die Daten unserer Untersuchung stehen in Kontrast zu Studien bezüglich der dermalen Auswirkungen einer topischen Applikation. Hier konnte bereits in zahlreichen Betrachtungen nach wenigen Wochen eine signifikante dermale Atrophie unter Glucocorticoiden nachgewiesen werden (Kolbe et al. 2001; Schoepe 2006). Ursächlich könnte die unterschiedliche lokale Konzentration nach systemischer bzw. topischer Applikation sein. Bei einer lokal angewandten Creme-Menge von einem Gramm eines Corticosteroids wie Prednisolonacetat in einer Konzentration 0,5 % entspräche dies fünf Milligramm Gesamtdosis des Pharmakons auf der betroffenen Haut. Bei einer oralen Applikation von gleicher Dosis sollte der lokale Anteil bzw. die Konzentration des gleichen Areals deutlich unterhalb dessen liegen. Berücksichtigen muss man hier die sich deutlich von einander unterscheidende Pharmakokinetik und -dynamik beider Applikationsformen. Leider lässt sich zu dieser Überlegung zum aktuellen Zeitpunkt keine Literatur auffinden.

Der statistisch signifikante Unterschied in der Körperzellmasse im Rahmen der Bioimpedanzanalyse sowie annähernd signifikante Unterschied hinsichtlich Waist-to-Hip-Ratio bzw. Körperwasser sind gut durch die unterschiedliche Geschlechterdistribution in den beiden Kollektiven erklärbar. Demnach stellt der höhere Anteil an männlichen Teilnehmern in der Methylprednisolongruppe den wahrscheinlich ausschlag gebenden Einfluss dar, denn diese weisen durchschnittlich ein höheres Gewicht und absolut gesehen größere "Waist-to-Hip-Ratio" auf (Trichopoulou 2001).

In der deskriptiven Statistik der Bioimpedanzdaten war auffällig, dass in der Prednisolongruppe ein Trend zu größeren Werten bei dem Körperfett zu verzeichnen war, was sich jedoch im t-Test nicht bestätigen ließ. Ursächlich hierfür könnte das größere mittlere Körpergewicht der Methylprednisolongruppe von 75,6 kg im Vergleich zur Prednisolongruppe mit 73,3 kg in Verbindung mit dem höheren Anteil an männlichen Teilnehmern gesehen werden. Dies verwischt statistisch den theoretisch zu Gunsten der Gruppe mit dem größeren weiblichen Teilnehmerzahlen zu erwartenden Unterschied der Körperfettanteils.

5.2 Vergleich von Prednisolon und Methylprednisolon aus pharmakologischer und pathophysiologischer Sicht

5.2.1 Rezeptoraffinität und Bioverfügbarkeit

Die zwei synthetischen Glucocorticoide Prednisolon (PS) sowie Methylprednisolon (MP) weisen Unterschiede in ihrem strukturellen Aufbau, ihren pharmakologischen Eigenschaften, wie z.B. Plasmaeiweißbindung und ihren biochemischen Effekten durch Interaktion mit dem GCR bzw. dem Mineralocorticoidrezeptor (MCR) auf.

Beide Substanzen zeigen deutlich unterschiedliche Affinitäten zum GCR, was in ihrem strukturellen Unterschied begründet liegt. Bezogen auf Dexamethason = 100 sowie Cortisol = 18 besitzt PS eine relative Bindungsaffinität von 33 und MP von 168 (Hochhaus et al. 1997; Wolff et al. 1978), jedoch variieren diese Angaben in der Literatur je nach angewandtem Testsystem und experimentellen Bedingungen und sollten daher nur als Richtwerte interpretiert werden.

Ebenfalls nennenswert ist die unterschiedliche orale Bioverfügbarkeit der beiden Glucocorticoide (PS = 85%; MP = 99%) (Aktories et al. 2009), welche ebenfalls neben molekularen Unterschieden sowie unterschiedlichem Bindungsverhalten an Plasmaproteine eine relevante Rolle spielen könnte. Hierin liegt u. U. auch ein Grund für den möglichen Unterschied der Äquivalenzdosierungen begründet.

5.2.2 Plasmaeiweißbindung

Ein weiterer relevanter Unterschied besteht in der Plasmaeiweißbindung, denn hier kommt nicht nur die quantitative Bindung zum Tragen, sondern auch der Bindungspartner. Sämtliche synthetische Glucocorticoide, mit Ausnahme des PS, werden an das humane Albumin gebunden, welches für diese jedoch keine hohe Affinität, aber eine, aufgrund der großen Menge des vorhandenen Proteins, sehr große Kapazität vorweist. Die Größenordnung des gebundenen Glucocorticoidanteils liegt hier beispielsweise bei ca. 75% für Methylprednisolon und Dexamethason. Diese Interaktion weist ein lineares Bindungsverhalten auf, d.h. der prozentuale Anteil des gebundenen bzw. ungebundenen Pharmakons bleibt bei Dosisänderung konstant.

Anders verhält sich hier die Pharmakologie des Prednisolons. Dieses stellt das einzige synthetische Glucocorticoid dar, welches zu einem Hauptteil, gleich dem körpereigenen

Cortisol, an das Cortisol-bindenden-Protein (CBP; Transcortin), einem α_1 -Globulin von 52 kDA Größe, gebunden wird. Dies entspricht durchschnittlich 80-90% Transcortinbindung, 10-15% Kopplung an das humane Albumin und einer freien PS-Menge von circa 5% (Cameron et al. 2010; Lewis et al. 2005). Das CBP besitzt eine ausgesprochen hohe Affinität für GC und Progesteron, jedoch eine im Vergleich zu Albumin deutlich kleinere Kapazität. Dies führt dazu, dass bei geringen Konzentrationen von Hydrocortison bzw. Prednisolon ein Großteil an das Transcortin gebunden wird und somit nicht biologisch aktiv zur Verfügung steht. Bei steigender Menge ist das CBP aufgrund der geringen Kapazität jedoch nicht mehr in der Lage, dieses Verhältnis von gebundenem und ungebundenem GC aufrecht zu erhalten. Das freie Cortisol bzw. PS steigt im Vergleich zum Transcortin assoziierten Teil stärker an (s. Abbildung 10) (Frey & Frey 1982). Hinzu kommt, dass das CBP ab einer Glucocorticoidkonzentration von 400-500 nmol/l gesättigt ist, sodass Plasmakonzentrationen oberhalb dieses Levels zu disproportional höheren Mengen an freiem Cortisol bzw. PS führen (Cameron et al. 2010; Ballard 1979). All dies zusammengefasst spricht man von einem nicht linearen Bindungsverhalten zwischen erwähnten Corticoiden und dem Transcortin (Frey & Frey 1982; Frey & Frey 1990;).

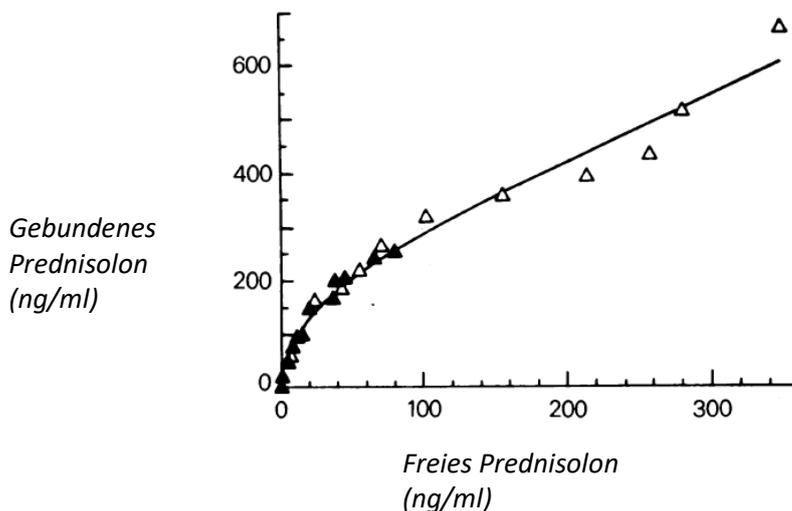


Abb. 10: Darstellung von Plasmaeiweiß-gebundenem vs. freiem Prednisolon bei unterschiedlichen Plasmakonzentrationen; Δ intravenöse Applikation, \blacktriangle orale Applikation; modifiziert nach (Frey et al. 1982)

Hieraus lässt sich schließen, dass im Rahmen einer typischen Low-Dose-Therapie mittels Prednisolon (Unterhalb der Cushing-Schwelle von durchschnittlich 7,5 mg/d Prednisolonäquivalent) aufgrund hoher Affinität des CBP und niedriger Plasmakonzentration keine relevant erhöhten freien Anteile des Glucocorticoids auftreten. Im Kontrast hierzu sollte

bei einer Methylprednisolontherapie im Low-Dose-Bereich der freie Pharmakon-Anteil entsprechend seines unterschiedlichen Bindungsverhaltens entsprechend größer ausfallen, was ausgeprägtere unerwünschte Wirkungen zu Folge haben könnte.

Ein Erklärungsansatz eines möglichen Unterschieds der Steroide auf die Dermis liegt nun in dem Affinitätsverhalten des Cortisol-bindenden Proteins begründet. Cameron et al. konnten zeigen, dass die Affinität von CBP für Cortisol ausgesprochen temperaturabhängig ist und diese annähernd um das 16-fache sinkt, wenn die Temperatur von 35°C auf 42°C erhöht wird (Cameron et al. 2010). Demnach verhält sich die Affinität des Transcortin der Temperatur entgegengesetzt, d.h. bei steigendem Wärmegrad sinkt der Anteil des gebundenen Steroids. Somit liegt ein größerer Anteil an freiem, biologisch aktivem Cortisol vor. Man geht davon aus, dass dieser Effekt als physiologische Reaktion auf Inflammation zu erklären ist, da auch in einem hiervon betroffenen Areal die Temperatur aufgrund der biochemischen Reaktionen ansteigt und der erhöhte Bedarf an Glucocorticoid somit zielgerichtet angesteuert wird (Funder 1996). Ausweiten lässt sich dies auf die Körperkerntemperatur eines Individuums, welche bei Fieber auf über 38,5°C erhöht ist. Auch hier besteht ein erhöhter Bedarf aller Gewebe auf Cortisol, welchem mit Hilfe dieses Affinitätsverhaltens des Transcortins vom Organismus Rechnung getragen wird (Cameron et al. 2010).

Bei einer durchschnittlichen Temperatur von 28°C in den dermalen Kapillaren, im Gegensatz zum Körperkern mit ca. 37°C (Deetjen & Alzheimer 2005), muss in der Dermis aufgrund der höheren Transcortinaffinität eine niedrigere freie Cortisolkonzentration vorliegen. Dies deckt sich mit den Beschreibungen von Funder et al., welche nur eine ein Halb bis ein Drittel so hohe Konzentrationen im Vergleich zum Körperkern angeben (Funder 1996). Demnach wird in der Dermis bei gleicher Gesamtkonzentration weniger biochemische Wirkung durch das Glucocorticoid vermittelt. Da Prednisolon als einziges synthetisches Cortisolderivat ebenfalls diesem Bindungsverhalten des CBP unterliegt, ist davon auszugehen, dass dessen freier Anteil in den dermalen Kapillaren in gleicher Weise niedriger verglichen zu normothermen Körperkompartimenten mit annähernd 37°C ausfallen sollte. Dieses Phänomen trifft jedoch nicht für Methylprednisolon zu, welches nicht an Transcortin gebunden ist. Demnach könnte dies den von uns beobachteten Effekt der verstärkten dermalen Atrophie unter Methylprednisolon verglichen zu Prednisolon erklären. Da zu Methylprednisolonkonzentrationen in der Dermis bei oraler Applikation keine Literaturangaben vorliegen, muss diese Annahme Spekulation bleiben.

5.2.3 Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum von Prednisolon und Methylprednisolon

Es gibt in der Literatur auch andere Hinweise darauf, dass sich beide Medikamente in ihren Nebenwirkungen der katabolen Stoffwechselbeeinflussung unterscheiden.

Miyanishi et al. konnten am Kaninchenmodell nachweisen, dass die bekannte Gefahr der Osteonekrose bei der Anwendung von Methylprednisolon im Vergleich zu Prednisolon und Triamcinolon signifikant erhöht war (Miyanishi et al. 2005). Hierbei erhielten die Tiere eine einmalige i. m. Applikation eines der genannten Corticoide, angepasst nach den entsprechenden Äquivalenzdosierungen. Vier Wochen im Anschluss daran erfolgte die histologische Aufarbeitung und Bewertung der entsprechend zu untersuchenden Knochenareale. Eine mögliche Erklärung dieser Beobachtungen sahen die Autoren hauptsächlich in den strukturellen Unterschieden des molekularen Aufbaus der Corticosteroide, gehen jedoch nicht näher auf diese ein.

Desweiteren ließ sich im Jahr 1977 durch A. Waddell und A. Currie bereits nachweisen, dass Methylprednisolon einen stärker cytolytischen Effekt auf humane lymphoblastoide Zellen besitzt als Prednisolon (WADDELL & CURRIE 1977).

5.3 EINSCHRÄNKUNGEN

5.3.1 Studiendesign

Die Dynamik der Hautatrophie unter den betrachteten Glucocorticoiden lässt sich in der hier angewandten Untersuchung mit einem Querschnittcharakter nicht im Detail abbilden, denn die Messung zeigt nur die Hautdicke des Teilnehmers zu einem Zeitpunkt. Zudem erfolgte die Medikamenteneinnahme über einen langen und unter den Patienten z. T. deutlich variierenden Zeitraum hinweg. Demnach lässt sich anhand des Studiendesigns lediglich die sichere Aussage treffen, ob sich beide Gruppen, deren abweichende Merkmale der angewandte Glucocorticoidtyp und die zu Grunde liegende Erkrankung darstellen, sich in ihrer Hautdicke voneinander unterscheiden. Zu den tatsächlichen Auswirkungen auf die Dermis, die mit dem jeweiligen Steroid verbunden sind, können die Ergebnisse nur eingeschränkt interpretiert werden.

5.3.2 Unterschiede in den Patientenkollektiven

Eine der Hauptstörgrößen in dieser Arbeit besteht in dem Unterschied der zu Grunde liegenden Erkrankungen, welche die Glucocorticoideinnahme notwendig machten: rheumatische Erkrankungen und Nierentransplantation bei terminale Niereninsuffizienz. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Untersuchung kann hier nicht sicher differenziert werden, ob das festgestellte Ergebnis sicher dem Parameter des Glucocorticoidtyps selbst oder den gruppeneigenen Einflüssen zuzuschreiben ist. Dieses Vorgehen war aufgrund der Tatsache unumgänglich, dass in dem Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg alle Patienten mit rheumatischen Erkrankungen ausschließlich mit Prednisolon und alle Empfänger eines Nierentransplantats mit Methylprednisolon behandelt werden. Auch nach ausgiebiger Recherche zeigte sich, dass zu Auswirkungen des chronischen Nierenversagens oder der immunsuppressiven Therapie zum Erhalt des Spenderorgans und deren Auswirkungen auf die Dermis die wissenschaftliche Datenlage sehr begrenzt ist. Hinweisend konnten jedoch Farkas et al. zeigen, dass es bei Hämodialyse assoziierter Hypertension zu Störungen der dermalen Endothel-, oder nicht Endothel-vermittelten Vasodilatationsfunktion kommt (Farkas et al. 2005), was sich mit den generell anerkannten, proinflammatorischen Effekten der chronischen Niereninsuffizienz auf das Gefäßsystem deckt. Hieran lässt sich u. U. begründen, dass die zirkulatorischen Verhältnisse der Haut und somit auch die dermale Glucocorticoiddistribution beider Patientenkollektive unterschiedlich ausgeprägt sein könnten. Da transplantierte Patienten jedoch aufgrund der wiedererlangten Organfunktion einer anderen metabolischen, rheologischen und hormonellen Situation unterliegen, lässt sich dieser Effekt nur bedingt auf das in der Untersuchung eingeschlossene Kollektiv übertragen. Unklar bleibt, ob diese Effekte sich nach erfolgtem biologischem Organersatz wieder zurück bilden. Zur Differenzierung des Einflusses der Niereninsuffizienz hätte man beispielsweise ein Kollektiv von Hämodialyse-pflichtigen Patienten ohne bisherige Komedikation von Glucocorticoiden in die Untersuchung einschließen können. In diesem Fall wäre ein Vergleich zwischen dem Transplantationskollektiv und dem Dialysekollektiv über den Einfluss der stark eingeschränkten Nierenleistung auf der einen und der immunsuppressiven Therapie auf der anderen Seite aufschlussreich.

Für genauere Betrachtungen und einen differenzierteren Vergleich sollte für weiterführende Untersuchungen eine Studie im Längsschnittdesign mit gleicher Grunderkrankung in beiden Kollektiven, mehreren standardisierten Messzeitpunkten und gleichem Einnahmezeitraum gewählt werden. Hiermit ließen sich die Auswirkungen auf die Haut noch deutlich detaillierter

abbilden und mögliche, in dieser vorliegenden Untersuchung schwer umgängliche Störgrößen vermeiden.

5.3.3 Bioimpedanzanalyse

Statistisch ließen sich keine relevanten Unterschiede bzw. klinisch relevante Ergebnisse im Rahmen dieser Untersuchung zu Unterschieden in der Bioimpedanzanalyse zwischen den Patientenkollektiven gewinnen. Ursächlich hierfür könnten die multifaktoriellen endogenen und exogenen Einflüsse auf die erhobenen Parameter sein, die durch das hier gewählte Design nicht ausreichend erfasst und getrennt werden. Ebenfalls sind die deutlich heterogenen Kollektive bei der Betrachtung als erschwerend anzusehen.

Um einen möglichen Einfluss einer systemischen Langzeittherapie mit Glucocorticoiden auf die Parameter einer Bioimpedanzanalyse nachzuweisen, würde sich zunächst ein prospektives Design mit zunächst einem Glucocorticoidtyp und einer Kontrollgruppe ohne Steroideinnahme der gleichen Krankheitsentität eignen.

5.3.4 Statistische Verfahren

Für den Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben hinsichtlich ihrer Grundgesamtheiten eignet sich der t-Test besonders gut. Dieser setzt jedoch eine annähernde Normalverteilung der verwendeten Daten jeder einzelnen Stichprobe voraus. Für dessen Anwendung bzw. den Hinweis auf eine alternative Nutzung des Mann-Whitney-U-Tests wurde zunächst die Gauß-Verteilung mittels direkter Sichtung der Daten in einem Histogramm bzw. des Kolmogorow-Smirnow-Test geprüft. Hier wurde deutlich, dass nicht alle Daten normalverteilt sind, aufgrund dessen für einen Teil der Analysen aus methodischer Sicht statt auf den t-Test auf den Mann-Whitney-U-Test zurück gegriffen werden musste.

Das Bestimmtheitsmaß R^2 der multiplen Regressionsanalyse, erklärte Varianz der unabhängigen Variablen in dem angewandten Modell, beträgt mit dem arithmetischen Mittel aller Messpunkte (MPges) als abhängige Variable 0,378. Dies beinhaltet die Aussage, dass 37,8 % der Varianz bzw. Streuung der abhängigen Variable (MPges; arithmetisches Mittel aller Messpunkte) durch das Regressionsmodell beschrieben werden. Da R^2 jedoch mit Anzahl der unabhängigen Variablen in der Gleichung aufgrund dessen Berechnungsformel stetig zunimmt, droht demnach eine Überschätzung des tatsächlichen Wertes. Dies kompensiert das daran anschließend

aufgeführte korrigierte Bestimmtheitsmaß \bar{R}^2 , in welchem die Anzahl der Variablen berücksichtigt wird und mit 0,342 bzw. 34,2 % bei einem komplexen biologischen Konstrukt wie der menschlichen Haut einem hinreichend zufriedenstellenden Wert entspricht. Die Betrachtung der Kollinearitätsstatistik der Regressionsanalyse weist nicht auf Multikollinearität hin, d.h. es besteht keine ausgeprägte Korrelation der unabhängigen Variablen untereinander. Somit kann eine hierdurch mögliche zunehmend ungenaue Schätzung der Korrelationskoeffizienten als Folge ausgeschlossen werden. Hinsichtlich der Residuen der Regressionsanalyse zeigen sich deutliche Hinweise darauf, dass diese einer Normalverteilung unterliegen. Zusammengefasst verdeutlicht dies eine gute Qualität und Eignung der multiplen Regression als statistisches Instrument im Rahmen der Fragestellung dieser Untersuchung.

6 Zusammenfassung

Glucocorticoide stellen effektive antiphlogistische Substanzen mit einem großen Spektrum an Indikationen dar. Dementgegen steht ein komplexes Nebenwirkungsprofil, welches auch von der kumulativen Dosis eines Glucocorticoids abhängt. Die Induktion einer dermalen Atrophie stellt in der Dermatologie bei topischer Anwendung einen bekannten und eingehend untersuchten Effekt dar. Dieser resultiert aus einer verminderten Synthese von Kollagen Typ I/III, extrazellulären Matrixproteinen und Elastin sowie einer verringerten Proliferation von Keratinozyten und Fibrozyten. Im Gegensatz zur topischen Anwendung ist bisher wenig über den atrophogenen Effekt von Glucocorticoiden auf die Dermis im Rahmen einer systemischen Anwendung bekannt. Klinische Erfahrungen legen eine stärker ausgeprägte dermale Atrophie bei der Einnahme von Methylprednisolon, verglichen mit Prednisolon, nahe. Deshalb ist Gegenstand dieser Untersuchung, eine Assoziation der kumulative Steroiddosis mit der Dermisdicke und Unterschiede in dem atrophogenen Potential der genannten Glucocorticoide aufzuzeigen.

Diese Arbeit wurde als monozentrische Untersuchung zweier Gruppen durchgeführt, deren Teilnehmer sich in der Art des eingenommenen Glucocorticoids unterschieden. Es konnten Daten von 92 Patienten für die zu untersuchenden Kollektive gewonnen werden. Voraussetzungen hierfür bestanden in der Abwesenheit einer dermalen Komorbidität und einer sicher dokumentierten Einnahme eines einzigen der Glucocorticoide in den letzten zwei Jahren. Alle Patienten, welche Prednisolon einnahmen, litten an rheumatischen Erkrankungen. Alle 47 Patienten des Methylprednisolonkollektivs nahmen dieses als Bestandteil einer immunsuppressiven Therapie bei erfolgter Nierentransplantation zu sich. Die Beurteilung der Dermisdicke erfolgte mit hochauflösendem Ultraschall mittels eines 18 MHz-Schallkopfes. Die Messung erfolgte an jeweils drei standardisierten Messpunkten des volaren und dorsalen Unterarms beidseits. Zur statistischen Erfassung und weiterführenden Analysen kamen *Microsoft Office Excel 2007* und *SPSS 15.0 (SPSS Inc.; USA)* zur Verwendung. T-Test, Kolmogorov-Smirnov-Test, Mann-Whitney-U-Test, Korrelation nach Pearson bzw. Spearman und die multiple Regressionsanalyse stellten die angewandten statistischen Instrumente dar.

Es konnte kein Unterschied der kumulativen Dosen zwischen dem Prednisolon- und Methylprednisolonkollektiv im Verlauf des Jahres vor erfolgter Messung gezeigt werden. Die dermale Dicke der Methylprednisolongruppe war im Vergleich signifikant geringer ausgeprägt (t-Test: $p < 0,001$), was für alle Messpunkte nachgewiesen werden konnte. Die Pearson-Korrelation zeigte eine signifikante negative Assoziation zwischen Methylprednisolon und der Hautdicke im Gegensatz zum Prednisolon auf (Pearson's $r = -0,462$; $p = 0,001$). Die multiple

Regressionsanalyse offenbarte, dass die Einnahme von Methylprednisolon im Gegensatz zu Prednisolon in Zusammenhang mit einer geringeren Dermisdicke steht ($p < 0,001$). Für beide Glucocorticoid-Kumulativdosen konnte ein negativer Einfluss auf das Corium lediglich für den Zeitraum der letzten zwei Jahre nachgewiesen werden ($p = 0,017$).

Die kumulative Steroiddosis der letzten zwei Jahre steht signifikant in negativem Zusammenhang mit der Dermisdicke. Die Langzeitbehandlung mit Methylprednisolon scheint verglichen zu Prednisolon mit einer stärkeren dermalen Atrophie assoziiert zu sein. Selbst nach Anpassung der Äquivalenzdosen erscheint das katabole Potential stärker. Ursachen für diesen Unterschied könnten in dem unterschiedlichen Bindungsverhalten an Plasmaproteine bzw. den hieraus resultierenden Unterschieden freien Glucocorticoids im Blutplasma oder auch dem abweichenden molekularen Aufbaus begründet liegen.

7 Literaturverzeichnis

Addison T (1855) On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-renal Capsules.

Aktories K, Forth W, Allgaier C (2009) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker : mit 305 Tabellen. 10 Elsevier, Urban & Fischer, München.

Andreucci JJ (2002) Composition and Function of AP-1 Transcription Complexes during Muscle Cell Differentiation. *Journal of Biological Chemistry* 277: 16426–16432.

Ballard PL (1979) Delivery and transport of glucocorticoids to target cells. *Monographs on Endocrinology* 12: 25–48.

Bartholome B (2004) Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis. *The FASEB Journal* 18: 70–80.

Bledsoe RK, Montana VG, Stanley TB, Delves CJ, Apolito CJ, McKee DD, Consler TG, Parks DJ, Stewart EL, Willson TM, Lambert MH, Moore JT, Pearce KH, Xu HE (2012) Crystal Structure of the Glucocorticoid Receptor Ligand Binding Domain Reveals a Novel Mode of Receptor Dimerization and Coactivator Recognition. *Cell*, 93–105, July 12, 2002: 93–105.

Buttgereit F (2002) Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens. *Annals of the Rheumatic Diseases* 61: 718–722

Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester G (2004) Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action. *Arthritis & Rheumatism* 50: 3408–3417.

Cameron A, Henley D, Carrell R, Zhou A, Clarke A, Lightman S (2010) Temperature-Responsive Release of Cortisol from Its Binding Globulin: A Protein Thermocouple. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95: 4689–4695.

Carey LC (2006) Infusion of ACTH stimulates expression of adrenal ACTH receptor and steroidogenic acute regulatory protein mRNA in fetal sheep. *AJP: Endocrinology and Metabolism* 291: E214–E220.

Crawford BAL (2003) Randomized Placebo-Controlled Trial of Androgen Effects on Muscle and Bone in Men Requiring Long-Term Systemic Glucocorticoid Treatment. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88: 3167–3176.

Dao H, Kazin RA (2007) Gender differences in skin: a review of the literature. *Gender Medicine* 4: 308–328.

Data Input GmbH (2013) Gebrauchsanleitung - Nutriguard MS.

Deetjen P, Alzheimer C (2005) Physiologie. 4 Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; Elsevier, Urban & Fischer, München.

Delany A, Jeffrey J, Rydziel S, Canalis E (1995) Cortisol Increases Interstitial Collagenase Expression in Osteoblasts by Post-transcriptional Mechanisms. *The Journal of Biological Chemistry*: 26607–26612.

Derraik JGB, Rademaker M, Cutfield WS, Pinto TE, Tregurtha S, Faherty A, Peart JM, Drury PL, Hofman PL, Brandner JM (2014) Effects of Age, Gender, BMI, and Anatomical Site on Skin Thickness in Children and Adults with Diabetes. *PLoS ONE* 9: e86637.

Douzdjian V, Rice JC, Gugliuzza KK, Fisch JC, Carson RW (1996) Treatment of renal allograft acute rejection with methylprednisolone: effect of fixed dose versus dose per body mass index. *Clinical Transplantation* 10: 310–315.

- Farkas K, Nemcsik J, Kolossvary E, Jarai Z, Nadory E, Farsang C, Kiss I (2005) Impairment of skin microvascular reactivity in hypertension and uraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation* 20: 1821–1827.
- Fitch MT, van de Beek D (2008) Drug Insight: steroids in CNS infectious diseases—new indications for an old therapy. *Nature clinical practice Neurology* 4: 97–104.
- Frey B, Frey F (1982) Estimation of Transcortin Concentration by Measurements of Plasma Protein-Binding of Prednisolone. *British Journal of clinical Pharmacology*: 245–248.
- Frey BM, Frey FJ (1990) Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clinical Pharmacokinetics* 19: 126–146.
- Funder J (1996) Corticosteroids - mechanisms of action. *Australian Prescriber*: 41–44.
- Garza AS, Khan SH, Moure CM, Edwards DP, Kumar R, Ma J (2011) Binding-Folding Induced Regulation of AF1 Transactivation Domain of the Glucocorticoid Receptor by a Cofactor That Binds to Its DNA Binding Domain. *PLoS ONE* 6: e25875.
- Gillen DL, Stehman-Breen CO, Smith JM, McDonald RA, Warady BA, Brandt JR, Wong CS (2008) Survival Advantage of Pediatric Recipients of a First Kidney Transplant Among Children Awaiting Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 8: 2600–2606.
- Hasselgren P, Alamdari N, Aversa Z, Gonnella P, Smith IJ, Tizio S (2010) Corticosteroids and muscle wasting: role of transcription factors, nuclear cofactors, and hyperacetylation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 13: 423–428.
- HENCH PS, KENDALL EC (1949) The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24: 181–197.
- Hochhaus G, Möllmann H, Derendorf H, Gonzalez-Rothi RJ (1997) Pharmacokinetic/pharmacodynamic aspects of aerosol therapy using glucocorticoids as a model. *Journal of Clinical Pharmacology* 37: 881–892.
- Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, van der Zijl NJ, den Uyl D, Lems WF, Lafeber FPGJ, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Diamant M, Bijlsma JWJ (2011) Glucose tolerance, insulin sensitivity and -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Annals of the Rheumatic Diseases* 70: 1887–1894.
- Ishida H, Miyamoto N, Shirakawa H, Shimizu T, Tokumoto T, Ishikawa N, Shimmura H, Setoguchi K, Toki D, Iida S, Teraoka S, Takahashi K, Toma H, Yamaguchi Y, Tanabe K (2007) Evaluation of Immunosuppressive Regimens in ABO-Incompatible Living Kidney Transplantation? Single Center Analysis. *American Journal of Transplantation* 7: 825–831.
- Jacobs JWG (2012) Optimal use of non-biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 51: iv3–iv8.
- Kaiser H, Kley HK, Keysser G (2010) Cortisontherapie in der Rheumatologie. 11 Tabellen. Thieme, Stuttgart, New York, NY.
- Kassel O, Herrlich P (2007) Crosstalk between the glucocorticoid receptor and other transcription factors: molecular aspects. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 275: 13–29.
- Kauppi B (2003) The Three-dimensional Structures of Antagonistic and Agonistic Forms of the Glucocorticoid Receptor Ligand-binding Domain: RU-486 induces a transconformation that leads to active antagonism. *Journal of Biological Chemistry* 278: 22748–22754.
- Kirigaya D, Nakayama T, Ishizaki T, Ikeda S, Satoh T (2011) Management and Treatment of Osteoporosis in Patients Receiving Long-term Glucocorticoid Treatment: Current Status of Adherence to Clinical Guidelines and Related Factors. *Internal Medicine* 50: 2793–2800.
- Kolbe L, Kligman AM, Schreiner V, Stoudemayer T (2001) Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. *Skin Research and Technology* 7: 73–77.

- Lehmann P, Zheng P, Lavker RM, Kligman AM (1983) Corticosteroid atrophy in human skin. A study by light, scanning, and transmission electron microscopy. *Journal of Investigative Dermatology*. 81: 169–176.
- Lewis JG, Bagley CJ, Elder PA, Bachmann AW, Torpy DJ (2005) Plasma free cortisol fraction reflects levels of functioning corticosteroid-binding globulin. *Clinica Chimica Acta* 359: 189–194.
- Lipworth BJ (2000) Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *The Lancet* 356: 87-89
- Lloyd M (2002) Philip Showalter Hench, 1896-1965. *Rheumatology*: 582–584.
- Maier Cea (2005) G-protein-coupled glucocorticoid receptors on the pituitary cell membrane. *Journal of Cell Science* 15.
- Manna PR, Soh J, Stocco DM (2010) The Involvement of Specific PKC Isoenzymes in Phorbol Ester-Mediated Regulation of Steroidogenic Acute Regulatory Protein Expression and Steroid Synthesis in Mouse Leydig Cells. *Endocrinology* 152: 313–325.
- Meijsing SH, Pufall MA, So AY, Bates DL, Chen L, Yamamoto KR (2009) DNA Binding Site Sequence Directs Glucocorticoid Receptor Structure and Activity. *Science* 324: 407–410.
- Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Motomura G, Jingushi S, Sueishi K, Iwamoto Y (2005) Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology* 44: 332–336.
- Morrison E (2003) Attitude of rheumatoid arthritis patients to treatment with oral corticosteroids. *Rheumatology* 42: 1247–1250.
- Mühl H, Pfeilschifter J (2003) Geschichte der Glucocorticoide: Ein kurzer Abriss. *Pharmazie in unserer Zeit* 32: 284–287.
- Norman AW, Mizwicki MT, Norman DPG (2004) Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nature Reviews Drug Discovery* 3: 27–41.
- Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK (2000) Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney International* 57: 307–313.
- Pincus T, Castrejón I (2012) Effective Initial and Long-Term Prednisone in Doses of Less Than 5 Mg/Day to Treat Rheumatoid Arthritis. Documentation Using a Patient Self-Report Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ). *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*: 14–20.
- Poge U (2004) Time course of low molecular weight proteins in the early kidney transplantation period--influence of corticosteroids. *Nephrology Dialysis Transplantation* 19: 2858–2863.
- Powel LW, Axelsen E (1972) Corticosteroids in liver disease: Studies on the biological conversion of prednisone to prednisolone and plasma protein binding. *Gut*: 690–696.
- Presman DM, Alvarez LD, Levi V, Eduardo S, Digman MA, Martí MA, Veleiro AS, Burton G, Pecci A, Neylon C (2010) Insights on Glucocorticoid Receptor Activity Modulation through the Binding of Rigid Steroids. *PLoS ONE* 5: e13279.
- Ravelli A, Lattanzi B, Consolaro A, Martini A (2011) Glucocorticoids in paediatric rheumatology. *Clinical and Experimental Rheumatology* 29: S148-52.
- Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH (2009) Safety of medium- to long-term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology* 48: 807–811.
- Rone MB, Liu J, Blonder J, Ye X, Veenstra TD, Young JC, Papadopoulos V (2009) Targeting and Insertion of the Cholesterol-Binding Translocator Protein into the Outer Mitochondrial Membrane. *Biochemistry* 48: 6909–6920.

- Russell SB, Trupin JS, Kennedy RZ, Russell JD, Davidson JM (1995) Glucocorticoid regulation of elastin synthesis in human fibroblasts down-regulation in fibroblasts from normal dermis but not from keloids. *Journal of Investigative Dermatology*: 241–245.
- Russell SB, Trupin JS, Myers JC, Broquist AH, Smith JC, Myles ME, Russell JD (1989) Differential Glucocorticoid Regulation of Collagen mRNAs in Human Dermal Fibroblasts. *The Journal of Biological Chemistry* 23: 13730–13735.
- Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, Kohler JA, Furst DE (1994) Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *American Journal of Medicine* 96: 115–123.
- Saarni H, Hopsu-Havu VK (1978) The decrease of hyaluronate synthesis by anti-inflammatory steroids in vitro. *British Journal of Dermatology* 98: 445–449.
- Schoepe S (2006) Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Experimental Dermatology*: 406–420.
- Schoepe S, Schäcke H, Bernd A, Zöller N, Asadullah K (2010) Identification of Novel in vitro Test Systems for the Determination of Glucocorticoid Receptor Ligand-Induced Skin Atrophy. *Skin Pharmacology and Physiology* 23: 139–151.
- Souverein PC (2004) Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 90: 859–865.
- Stellato C (2004) Post-transcriptional and Nongenomic Effects of Glucocorticoids. *Proceedings of the American Thoracic Society*: 255–263.
- Tornatore KM, Walshe JJ, Reed K, Venuto RC (1995) Pharmacokinetics of methylprednisolone during acute renal allograft rejection. *Clinical Transplantation* 9: 74–78.
- Trichopoulou A (2001) Physical activity and energy intake selectively predict the waist-to-hip ratio in men but not in women. *American Journal of Clinical Nutrition*: 574–578.
- Ursula GK (2004) Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition*. 23, Nr. 14, Elsevier Ltd., 2004, S. 1226–1243
- van Staa TP, Geusens P, Zhang B, Leufkens HGM, Boonen A, Cooper C (2007) Individual fracture risk and the cost-effectiveness of bisphosphonates in patients using oral glucocorticoids. *Rheumatology* 46: 460–466.
- van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C (2009) Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology*: 1383–1389.
- Verriere VA (2005) Rapid Effects of Dexamethasone on Intracellular pH and Na⁺/H⁺ Exchanger Activity in Human Bronchial Epithelial Cells. *Journal of Biological Chemistry* 280: 35807–35814.
- Waddell A, Currie AR (1977) A Comparison of the Effects of Prednisolone and Methylprednisolone on Human Lymphoblastoid Cells. *Biochemical Journal* , 323-324 Printed in Great Britain: 323–324.
- Wilusz CJ, Wormington M, Peltz SW (2001) The cap-to-tail guide to mRNA turnover. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2: 237–246.
- Wohlrab J, Beck GM, Neubert RHH, Sischa U, Kreft B (2010) Hydrocortisone Aceponate Activity and Benefit/Risk Ratio in Relation to Reference Topical Glucocorticoids. *Skin Pharmacology and Physiology* 23: 177–182.
- Wolff ME, Baxter JD, Kollman PA, Lee DL, Kuntz ID, Bloom E, Matulich DT, Morris J (1978) Nature of steroid-glucocorticoid receptor interactions: thermodynamic analysis of the binding reaction. *Biochemistry* 17: 3201–3208.

8 Thesen

- Die kumulative Steroiddosis beider Kollektive der letzten zwei Jahre vor Datenerhebung unterscheidet sich nicht von einander.
- Es lässt sich ein negativer Zusammenhang zwischen der kumulativen Steroiddosis der letzten zwei Jahre vor Datenerhebung und der Dermisdicke nachweisen.
- Im Gegensatz zur Kumulativdosis der letzten zwei Jahre lässt sich für die kumulative Steroiddosis des letzten halben Jahres vor Datenerhebung kein statistisch sicherer Einfluss auf die Dermis nachweisen.
- Das Gewicht (standardisierter Korrelationskoeffizient $b= 0,266$; $p= 0,004$) sowie das Geschlecht ($b= 0,217$; $p = 0,023$) stellen statistisch signifikante positive Einflussfaktoren auf die Dermis dar.
- Das Alter zeigt einen negativen Zusammenhang zum Corium ($b= -0,221$; $p = 0,015$).
- Methylprednisolon scheint in der oralen Langzeitanwendung ein größeres atrophogenes Potential auf die Dermis im Vergleich zu Prednisolon zu besitzen.

Tabellarischer Lebenslauf

- Tim Pottel
- Arzt
- Geb. 29.10.1988, Lutherstadt Wittenberg
- Familienstand: ledig
- Wohnhaft: Schillerstraße 6, 06114 Halle (Saale)

Ausbildung

10/2008 – 12/2014

6 Jahre, 3 Monate

Studium der Humanmedizin

*Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg /
Universitätsplatz 10, 06108 Halle (Saale)*

- » Famulatur Innere Medizin - Paul-Gerhardt-Stift (Lutherstadt Wittenberg)
- » Famulatur Chirurgie - Paul-Gerhardt-Stift (Lutherstadt Wittenberg)
- » Famulatur Pädiatrie - Universitätsklinikum Jena
- » Famulatur Neurologie - Klinik Bosse (Lutherstadt Wittenberg)
- » Auslandsfamulatur (8 Wochen) 'Kalafong Hospital', Pretoria, Südafrika im Bereich 'Emergency Medicine'
- » Praktisches Jahr:
 - Klinik für Anästhesie/Intensiv- und Notfallmedizin, Berufsgenossenschaftliche Klinik Bergmannstrost Halle (Saale)
 - Klinik für Innere Medizin I, Paul-Gerhardt-Stift Lutherstadt Wittenberg
 - Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie/Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Berufsgenossenschaftliche Klinik Bergmannstrost Halle (Saale)
- » Abschluss: Staatsexamen

08/2013 – 07/2014

08/2007 – 07/2008

12 Monate

Zivildienst

Paul-Gerhardt-Stift | 06886 Lutherstadt Wittenberg

- » Tätigkeitsschwerpunkte: Interdisziplinäre Station Gastroenterologie/Viszeralchirurgie - pflegerische Betreuung mit engem Patientenkontakt
- » anschließende Verlängerung um weitere drei Monate

08/2001 – 07/2007

Weiterbildung

01/2011 – 02/2017

02/2015 – aktuell

Abitur

*Philipp-Melanchthon-Gymnasium/ 06886 Lutherstadt
Wittenberg*

- » Abschluss: Erlangung der Hochschulreife

Promotion an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

- » Betreuung: Prof. Dr. med. habil. G. Keyßer
- » Reisestipendium der Arthur-Vick-Stiftung
- » Ergebnispräsentation:
 - Jahreskongress der 'Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie' in Bochum (Posterpräsentation) im September 2012
 - Jahreskongress des 'American-College-of-Rheumatology' (Vortrag) in Washington D.C., USA im November 2012
- » Öffentliche Verteidigung am 20.02.2017

Arzt in Weiterbildung Innere Medizin

- » Arzt in Weiterbildung Innere Medizin in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale); Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle (Saale)

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

HALLE (SAALE), DEN 14.04.2016

TIM POTTEL

Erklärung über Promotionsversuche

Ich erkläre, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

HALLE (SAALE), DEN 14.04.2016

TIM POTTEL

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand an der Klinik für Innere Medizin II - Arbeitsbereich Rheumatologie des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Danksagen möchte ich zuallererst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer, für das in mich gesetzte Vertrauen und die gute Zusammenarbeit in den letzten Jahren. Die stets unverzügliche Unterstützung, produktive Kritik, der menschliche, respektvolle Umgang und seine Sicht für das Wesentliche waren ein wesentlicher Eckpfeiler zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Christoph Baerwald und Herrn Prof. Dr. med. habil. Johannes Wohlrab danke ich für die Übernahme der Gutachten.

Für die herzliche Atmosphäre in der Klinik für Innere Medizin II sowie des Arbeitsbereichs Rheumatologie und die selbstverständliche Unterstützung in den letzten Jahren möchte ich meinen Kollegen Dr. med. Christoph Schäfer, Dr. med. Katja Sachs sowie Frau Anja Ranneberg danken.

Zuletzt bleibt die Welt außerhalb der Medizin und Wissenschaft, welche so viel Kraft und Zuversicht in der langen Zeit dieser Arbeit spendete. Sie ist Voraussetzung und Lohn zugleich. Ich danke meinen Eltern und meinem Bruder von ganzem Herzen. Sie haben mich auf meinem bisherigen Weg immer begleitet, nie an mir gezweifelt und mich und mein Tun nach all ihren Kräften unterstützt. Vor allem danke ich meiner Lebensgefährtin Domenica, deren Heiterkeit, Warmherzigkeit und Liebe zu jeder Zeit unerschütterlich und stützend war.