

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Studie zur „low-dose“ Therapie mit Glucocorticoiden am Beispiel von Methylprednisolon

Unsere Studie dauerte zwei Jahre. Während dieser Zeit wurde eine Querschnittstudie sowie eine Längsschnittstudie mit zweimaliger Patientenuntersuchung durchgeführt.

4.1.1. Querschnittstudie

In den folgenden Unterpunkten werden die Ergebnisse der Querschnittstudie von insgesamt 70 Patienten dargestellt.

4.1.1.1 Ergebnisdarstellung im Dosisgruppenvergleich

Zuerst werden die Ergebnisse der Querschnittstudie bezüglich der Nebenwirkungshäufigkeit sowie der Krankheitsaktivität bzw. Lebensqualität dargestellt.

4.1.1.1.1 Nebenwirkungen der Glucocorticoide im Gruppenvergleich

Zu den untersuchten Nebenwirkungen gehörten: Knochendichteminderung, Knochenstoffwechselfparameter (Knochenumbauparameter, Vitamin-D-Metabolite), Rückenschmerzen sowie Hautveränderungen, Augeninnendruckerhöhung, cushingoider Habitus und Blutfettveränderungen.

4.1.1.1.1 Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

Es wurden signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für das Auftreten eines **Glaukoms** und von **Osteoporoseschmerzen bei Bewegung** festgestellt.

Das **Glaukom** war eine häufige Nebenwirkung in unserer Studie, die bei 10% des Studienkollektivs auftrat. Es bestand ein signifikanter Gruppenunterschied ($p = 0,014$). So befand sich in Gruppe 1 nur ein Patient (2,6 %), dagegen in Gruppe 2 sechs (18,8 %) Patienten mit einem Glaukom (Abb. 4-1).

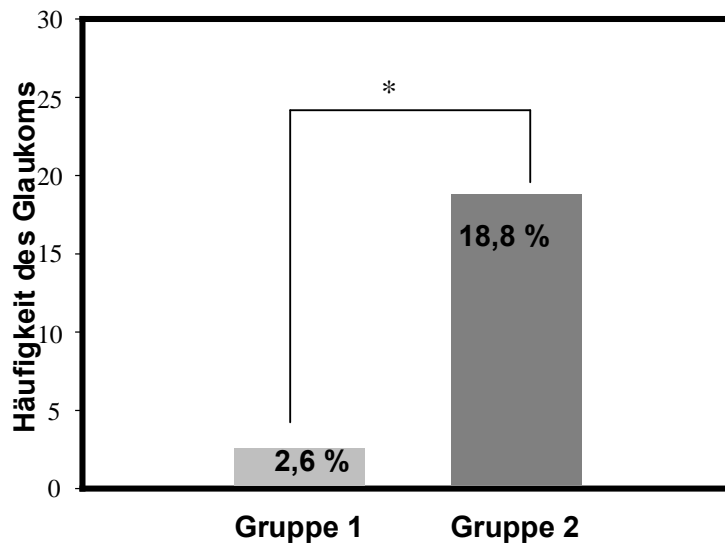


Abbildung 4-1 Prozentualer Anteil der Patienten mit Glaukom im Gruppenvergleich ($p = 0,014$ Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

* statistisch signifikant

Um Osteoporoseschmerzen bei dem Patientenkollektiv zu charakterisieren, haben wir verschiedene Verfahren angewandt (s.u.). Nur bei **Osteoporoseschmerzen bei Bewegung** konnte ein Gruppenunterschied ausgemacht werden ($p = 0,04$). Bei den Patienten mit niedrigeren MP-Dosen gaben 28,9% mittelmäßige Osteoporoseschmerzen bei Bewegung (Skala 0 bis 2) an, während bei den Patienten mit höheren Dosen 21,9% unter mittelmäßigen und 15,6% sogar unter starken Schmerzen litten (Abb. 4-2).

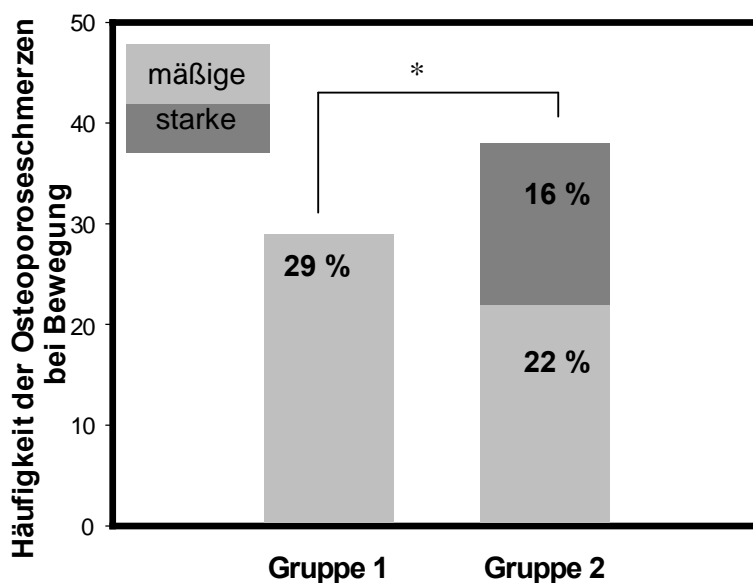


Abbildung 4-2 Prozentualer Anteil der Patienten mit Osteoporoseschmerzen bei Bewegung im Gruppenvergleich ($p = 0,04$ Chi-Quadrat-Test nach Pearson).

* statistisch signifikant

4.1.1.1.2 Tendenzielle Unterschiede zwischen den Gruppen

Für zwei der untersuchten Parameter (Calcidiol, Unterblutungen) war ein tendenzieller Unterschied ($0,05 > p < 0,1$) erkennbar.

Das **Calcidiol** gehört zu den Knochenparametern. Die Durchschnittswerte lagen für beide Gruppen im Referenzbereich ($50\text{-}300\ \mu\text{mol/l}$ für Sommermonate), waren jedoch höher in der Gruppe 1 (Median: $100\ \mu\text{mol/l}$) als in der Gruppe 2 (Median: $52,5\ \mu\text{mol/l}$) ($p = 0,098$). Unter Zugrundelegung des Referenzbereichs für die Wintermonate ($25\text{-}120\ \mu\text{mol/l}$) findet man in der Gruppe 1 sechs Patienten (17,1%) und in der Gruppe 2 neun Patienten (31,0%) mit erniedrigten Werten (Abb. 4-3).

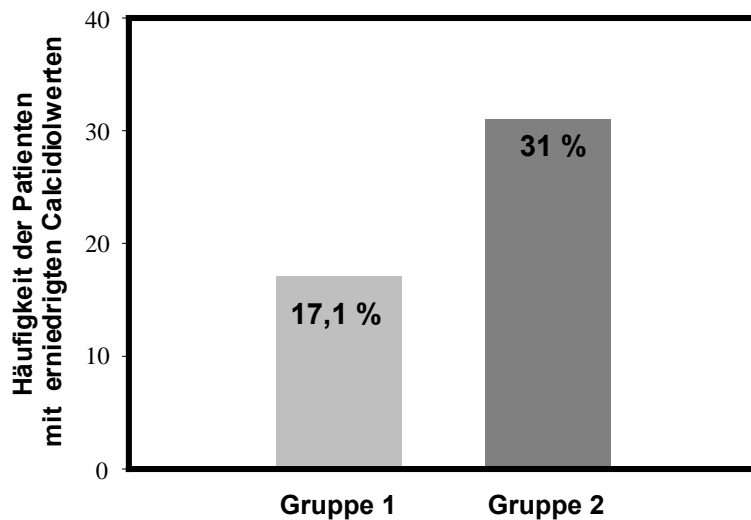


Abbildung 4-3 Prozentualer Anteil der Patienten mit erniedrigten Calcidiolwerten im Gruppenvergleich ($p = 0,098$ Mann-Whitney U Test).

Als typische, unerwünschte Hautveränderungen unter Glucocorticoid-Therapie wurden Unterblutungen, Atrophie der Haut und Striae beobachtet. Wir fanden diese Nebenwirkungen in beiden Gruppen sehr häufig, wobei deren relativer Anteil in Gruppe 2 (höhere MP-Dosis) jeweils größer war (Abb. 4-4). Die statistische Auswertung ergab allerdings nur für die **Unterblutungen** einen tendenziellen Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 ($p = 0,086$).

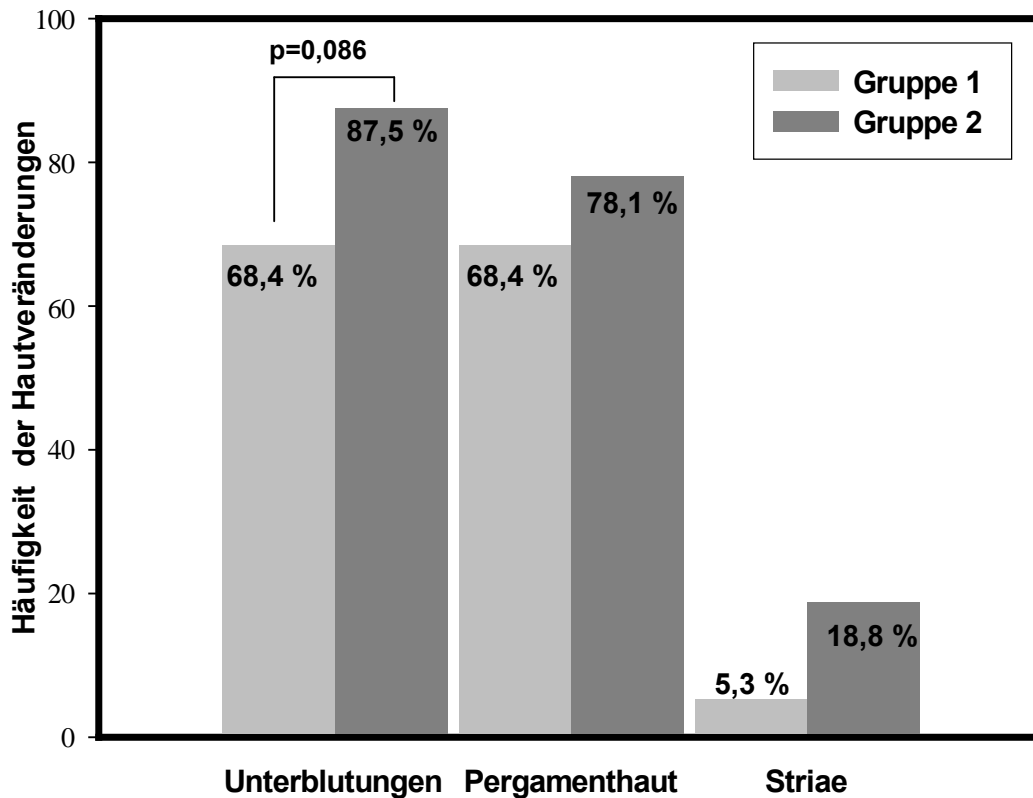


Abbildung 4-4 Charakteristische Hautveränderungen unter Glucocorticoid-Therapie bei unseren Patienten im Gruppenvergleich (Chi-Quadrant-Test nach Pearson).

4.1.1.1.3 Parameter ohne signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich

Bei vielen der untersuchten Parameter wie bei der Knochendichte und beim cushingoiden Habitus sind trotz numerischen Differenzen keine signifikanten Unterschiede gefunden worden.

Knochendichte

Die Knochendichte wurde mit dem DEXA-Verfahren an der *Lendenwirbelsäule* (LWS) und am linken *Schenkelhals* (SH) gemessen. Die Medianwerte lagen für unser Patientenkollektiv an der LWS bei $1,095 \text{ g/cm}^2$ (BMD, für T-score: -1,0) bzw. am SH bei $0,760 \text{ g/cm}^2$ (BMD, für T-score: -1,9). In der Gruppe 1 waren es $1,035 \text{ g/cm}^2$ (T-score: -0,59) an der LWS bzw. $0,67 \text{ g/cm}^2$ (T-score: -2,35) am Schenkelhals. In der Gruppe 2 wurden Werte von $1,126 \text{ g/cm}^2$ (T-score: -0,99) für die LWS und Werte von $0,78 \text{ g/cm}^2$ (T-score: -2,21) am Schenkelhals gemessen. Obwohl keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden konnten, waren die

Knochendichtewerte im Vergleich zur Normalpopulation in beiden Dosisgruppen erniedrigt (Tab. 4-1).

Tabelle 4-1 Prozentuale Häufigkeit von erniedrigten Knochendichtewerten in den Dosisgruppen.

	LWS		Schenkelhals	
	Osteopenie	Osteoporose	Osteopenie	Osteoporose
Gruppe 1	36,8%	18,4%	39,5%	21,1%
Gruppe 2	28,1%	15,6%	46,9%	18,8%

Osteopenie: T-score von -2,5 bis -1,0
Osteoporose: T-score unter -2,5

Knochenumsatzparameter

Zur komplexen Einschätzung des Knochenmetabolismus wurden die Knochenauf- (K-AP, Osteocalcin) und -abbauparameter (Pyridinolin, Desoxypyridinolin, N-Telopeptid) in unsere Analyse einbezogen.

Knochenaufbauparameter

Der Medianwert unseres Patientenkollektivs lag für die *knochenspezifische AP* bei 32 µg/l und war damit erhöht (Referenzbereich: 4-20 µg/l). Die Werte waren in beiden Dosisgruppen ähnlich gesteigert: in der Gruppe 1 lag der Durchschnittswert bei 30 µg/l, in der Gruppe 2 bei 36 µg/l. Betrachtet man die Einzelanalyse der Patienten, so hatten 85,3 % der Patienten der Gruppe 1 und 81,5 % der Patienten aus der Gruppe 2 erhöhte K-AP-Werte.

Die *Osteocalcinkonzentration* für die Gesamtstudienpopulation lag bei 8,5 mg/l und damit im Referenzbereich (2-15 mg/l). Dies betraf auch die Durchschnittswerte der einzelnen Dosisgruppen (Gruppe 1: 9,6 mg/l bzw. Gruppe 2: 14,1 mg/l). Die Einzelanalyse zeigte jedoch, dass Osteocalcin bei 17,1% (Gruppe 1) bzw. 17,9% (Gruppe 2) der Patienten erhöht sowie bei 7,1% (Gruppe 2) erniedrigt war.

Knochenabbauparameter

Pyridinolinkonzentration lag in unserer Studie im Durchschnitt bei 251 nmol/g/Kreatinin und somit im Referenzbereich (für prämenopausale Frauen 142-327 nmol/g/Kreatinin bzw. für Männer 113-227 nmol/g/Kreatinin; unser Patientenkollektiv bestand jedoch hauptsächlich aus Frauen). In den Gruppen stellten sich die

Durchschnittswerte wie folgt dar: 243,5 nmol/g/Kreatinin in der Gruppe 1 und 266 nmol/g/Kreatinin in der Gruppe 2.

Die *Desoxypyridinolin*konzentration war bei 53,5 nmol/g/Kreatinin auch im Referenzbereich (für prämenopausale Frauen 26,5-65,5 nmol/g/Kreatinin bzw. für Männer 20,4-47,8 nmol/g/Kreatinin). In der Gruppe 1 lag der Wert bei 51,5 nmol/g/Kreatinin und in der Gruppe 2 bei 53 nmol/g/Kreatinin.

Der *N-Telopeptid*-Wert lag sowohl für die Gesamtpopulation (243 nmol/g/Kreatinin) als auch für die Dosisgruppen (Gruppe 1 224 nmol/g/Kreatinin bzw. Gruppe 2 283,5 nmol/g/Kreatinin) im Referenzbereich (für prämenopausale Frauen 44-575 nmol/g/Kreatinin bzw. für Männer 89-637 nmol/g/Kreatinin).

Es wurde folglich, unter Berücksichtigung des Geschlechts, eine Einzelanalyse durchgeführt. In Tabelle 4-2 sind neben den anderen Knochenparametern die Abweichungen unserer Patienten in ihren Pyridinolin-, Desoxypyridinolin- und N-Telopeptid-Werten von den Referenzbereichen dargestellt (alle Proben wurden in demselben Labor untersucht, der Referenzbereich war also konstant). Es wurden diesbezüglich keine signifikanten oder tendenziellen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Dabei ist hervorzuheben, dass die Patientenpopulation - wie bereits erwähnt - hauptsächlich aus Frauen bestand, von denen die meisten ihre Menopause erreicht hatten. Dies erlaubt keine statistische Auswertung zwischen den Geschlechtern. Da der angewandte Referenzbereich aber nur für prämenopausale Frauen bestimmt ist, sind die diesbezüglich erhobenen Daten mit Vorsicht zu interpretieren.

Zusammenstellung der Knochenumsatzparameter und deren Vergleich zur Knochendichte

Die Durchschnittswerte aller Knochenumbauparameter lagen außer für die K-AP im Referenzbereich, jedoch waren die Werte in der Gruppe 2 höher.

- Die K-AP Werte waren bei den meisten Patienten erhöht (51 Patienten aus 70). Davon hatten aber nur 30 Patienten eine Knochendichteminderung.
- Von 11 Patienten mit erhöhten Osteocalcinwerten hatten 9 eine Knochendichteminderung. Die Erhöhung der Osteocalcinwerte (n = 11) war meist mit einer Erhöhung der K-AP Werten verbunden (n = 9). Sechs von

diesen Patienten hatten erhöhte, drei hatten erniedrigte Knochenabbauparameter (mindestens einen).

- Zwei der Patienten hatten erniedrigte Osteocalcinwerte trotz K-AP Erhöhung.
- Die Knochenabbauparameter waren bei 25 Patienten (43,1 %) erhöht, bei 16 betraf es mindestens zwei von drei Parametern. Eine BMD-Minderung, also Osteopenie oder Osteoporose, an der LWS konnten wir in 35 Fällen messen, davon hatten nur 11 Patienten erhöhte Knochenabbauparameter (mindestens einen). Eine Knochendichteminderung am SH beobachteten wir in 44 Fällen, nur 15 Patienten davon hatten erhöhte Knochenabbaumarker (mindestens einen). Somit ist die Knochendichteminderung in unserem Patientenkollektiv nicht immer mit einer Erhöhung der Knochenabbauparameter verbunden.
- Die Knochenabbauparameter waren bei 14 Patienten erniedrigt (ein oder mehrere Marker). Eine antiresorptive Therapie kann zwar zur Erniedrigung dieser Parameter führen, jedoch wurde die Ca/Vitamin-D- sowie Bisphosphonattherapie in dieser Untergruppe vergleichbar häufig im gesamten Patientenkollektiv angewandt. So erhielten 21,4 % dieser Patienten eine Ca/Vitamin-D-Therapie (im Vergleich: 22,9 % im gesamten Patientenkollektiv) und 71,4 % der Patienten eine Bisphosphonattherapie (im Vergleich: 64,3 % im gesamten Patientenkollektiv).

Vitamin-D-Metabolite

Calcitriol: Der Medianwert lag in unserem Patientenkollektiv mit 83,8 $\mu\text{mol/l}$ im Referenzbereich (75-175 $\mu\text{mol/l}$). Dies betrifft auch die Durchschnittswerte beider Dosisgruppen (Gruppe 1: 86,25 $\mu\text{mol/l}$ bzw. Gruppe 2: 78,8 $\mu\text{mol/l}$). Bei 11,8 % bzw. 7,1 % der Patienten wurden erhöhte Calcitriolwerte in der Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 gemessen. Bei 35,3 % der Patienten in Gruppe 1 und 42,9 % der Patienten in der Gruppe 2 wurden erniedrigte Werte festgestellt.

Calcidiol: Im Durchschnitt lagen die Werte mit 65 $\mu\text{mol/l}$ im Referenzbereich für die Sommermonate (50 bis 300 $\mu\text{mol/l}$). In der Gruppe 1 bzw. der Gruppe 2 betrug der Medianwert 100 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 52,5 $\mu\text{mol/l}$. Es war ein tendenzieller Unterschied zwischen den Dosisgruppen zu beobachten (siehe auch 4.1.1.1.2).

Vergleich der Laborparameter aus der Querschnittstudie mit publizierten Daten zur Glucocorticoid-induzierten-Osteoporose

In der Tabelle 4-2 sind die Werte von Knochenumbauparametern und Vitamin-D-Metaboliten unserer Studie im Vergleich zu publizierten Befunden bei Glucocorticoid-induzierter Osteoporose dargestellt.

Tabelle 4-2 Vergleich der Studienergebnisse zu Knochenumbauparametern und Vitamin-D-Metaboliten mit Befunden bei Glucocorticoid-induzierter Osteoporose (nach Lothar „Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung für die medizinische Diagnostik.“ TH Books, Frankfurt/Main 1998, Auflage 5.).⁹⁶ Die studienbetreffenden Werte beschreiben den prozentualen Anteil der Patienten mit erniedrigten bzw. erhöhten Werten.

	Literatur ⁹⁶	Studie-gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2
Calcidiol	n/↓*	23,4%↓	17,1%↓	31%↓
Calcitriol	↑	9,7%↑/40,3%↓	11,8%↑/35,3%↓	7,1%↑/ 46,4%↓
K-AP	n/↓	83,6↑	85,3↑	81,5%↑
Osteocalcin	↓	17,5%↑/3,2%↓	17,1↑	17,9%↑/7,1%↓
Pyridinolin	↑	39%↑/22%↓	33,3%↑/30%↓	44,8%↑/13,8%↓
Desoxypyridinolin	↑	36,3%↑/3,5%↓	31%↑/6,9%↓	21,4%↑
N-Telopeptid	↑	8,5%↑/5,1%↓	6,7%↑/6,7%↓	10,3%↑/3,4%↓

↓* Literatur¹⁹⁶⁻¹⁹⁸

Wirbelsäulenschmerzen

Wirbelsäulenschmerzen wurden mit vier verschiedenen Verfahren ermittelt: Klopfschmerz (Klinik), Bewegungsschmerz (Anamnese) und Osteoporoseschmerzen (Anamnese sowie visuelle Analogskala).

Ein *Klopfschmerz an der Wirbelsäule* wurde bei 8,6% der Patienten aus Gruppe 1 und bei 19,4% der Patienten aus Gruppe 2 festgestellt. *Bewegungsschmerzen an der Wirbelsäule* gaben anamnestisch 22,9% (Gruppe 1) bzw. 41,9% (Gruppe 2) der Patienten an.

Osteoporoseschmerzen (OS-Schmerzen) wurden den Patienten als Rückenschmerzen erklärt, die während des Tages und unter Belastung stärker sind, jedoch im Liegen oder in der Nacht verschwinden. Nach Unterteilung in zwei Arten von *Osteoporoseschmerzen in Ruhe* und *Osteoporoseschmerzen bei Bewegung* (siehe 4.1.1.1.1) wurden für die erste Kategorie folgende Werte ermittelt: in der Gruppe 1 litten 10,5% der Patienten unter mäßigen Schmerzen, in der Gruppe 2 waren es 18,8% der Patienten mit mäßigen und 6,3% der Patienten mit starken

Schmerzen. Die Werte für die 2. Kategorie - Osteoporoseschmerzen bei Bewegung – wurden bereits dargestellt (Abb. 4-2).

Bei der *Selbsteinschätzung der OS-Schmerzen* (VAS, auf die letzte Woche bezogen) lagen die Werte bei 3,25 mm (Gruppe 1) und 14,8 mm (Gruppe 2). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,149$).

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Dosisgruppen wurde nur im Fall der Osteoporoseschmerzen bei Bewegung gefunden. Generell traten jedoch die Schmerzen bei Patienten mit höheren MP-Dosen stärker in Erscheinung.

In unserer Studie beabsichtigten wir, zwischen den osteoporotischen Rückenschmerzen und Rückenschmerzen anderer Genese zu unterscheiden. Die Tabelle 4-3 bzw. 4-4 zeigt eine Zusammenstellung von osteoporotischen Schmerzen und Knochendichteminderung an LWS bzw. SH in unserem Patientenkollektiv.

Tabelle 4-3 Prozentualer Anteil der Patienten mit Knochendichteveränderungen an der LWS, die über OS-Schmerzen klagten.

	Osteoporoseschmerzen in Ruhe		Osteoporoseschmerzen bei Bewegung	
	mäßig	stark	mäßig	stark
Osteoporose	8,3%	8,3%	33,3%	25%
Osteopenie	25%	-	33,3%	8,3%
Normale Knochendichte	11,8%	2,9%	11,8%	5,9%

Tabelle 4-4 Prozentualer Anteil der Patienten mit Knochendichteveränderungen an dem SH, die über OS-Schmerzen klagten.

	Osteoporoseschmerzen in Ruhe		Osteoporoseschmerzen bei Bewegung	
	mäßig	stark	mäßig	stark
Osteoporose	21,4%	-	35,7%	7,1%
Osteopenie	16%	8%	32%	16%
Normale Knochendichte	10%	-	20%	-

Anhand der Tabellen kann festgestellt werden, dass eine Knochendichteminderung nicht immer zu OS-Schmerzen führte. Dies war auch umgekehrt der Fall. Ein Teil

unseres Studienkollektivs berichtete über diese Schmerzen, ohne dass eine Knochendichteveränderung vorlag.

Cushingoider Habitus

Das Vorliegen eines cushingoiden Habitus wurde *von den Patienten* und *vom Arzt* (Angaben in Klammern) beurteilt (Skala 0 bis 2). In Gruppe 1 fanden sich 28,9% (39,5%) Patienten mit mittelmäßigem und 13,2% (18,4%) mit starkem cushingoidem Habitus. In Gruppe 2 bestand bei 53,1% (59,4%) eine mittelmäßige und bei 12,5% (12,5%) eine starke Ausprägung der Symptomatik. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant, jedoch waren die Werte der Arzteinschätzung in der Regel etwas höher.

Hautveränderungen

Für die *Atrophie der Haut* und *Striae*, welche beide jeweils häufiger bei Patienten der Gruppe 2 auftraten, konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (Abb. 4-4).

In der Tabelle 4-5 ist die prozentuelle Verteilung der GC-Hautnebenwirkungen in verschiedenen Altersgruppen gezeigt. In unserer Studie traten bei älteren Patienten häufiger Atrophie der Haut und Unterblutungen auf. Je jünger die Patienten desto häufiger konnten Striae distensae beobachtet werden.¹²⁴

Tabelle 4-5 Zusammenstellung der prozentualen Verteilung der Hautnebenwirkungen in verschiedenen Altersgruppen.

Altersgruppen	Unterblutungen	Atrophie	Striae
>60	84,2%	94,7%	5,2%
51-60	82,4%	76,5%	11,8%
41-50	68,4%	57,9%	5,3%
20-40	73,3%	66,%	26,7%

Blutfette

Der Median der *Cholesterolverte* lag für unser Patientenkollektiv mit 249 mg/dl im Referenzbereich (130-260 mg/dl). Der Median der Gruppe 2 war jedoch höher (267,5 mg/dl) als in der Gruppe 1 (249 mg/dl). Die Einzelanalyse erhob zusätzlich, dass bei

40,9 % (Gruppe 1) bzw. bei 45,45% der Patienten (Gruppe 2) über den Referenzbereich erhöhte Cholesterolverte vorlagen.

Bei den *Triglyzeridkonzentrationen* lag der Median ebenfalls im Referenzbereich (130 mg/dl, Referenzbereich: <200 mg/dl). Die Medianwerte waren jedoch in der Gruppe 2 höher (138,5 mg/dl) als in der Gruppe 1 (120 mg/dl). Bei 18,2 % (Gruppe 1) bzw. 19,1 % (Gruppe 2) der Patienten wurden jedoch erhöhte Werte gemessen.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren jeweils nicht signifikant.

4.1.1.1.2 Krankheitsaktivität und Lebensqualität im Gruppenvergleich

Von Interesse war in unserer Studie die Kontrollierbarkeit der Krankheitsaktivität der jeweiligen Grunderkrankung durch niedrige und mittlere MP-Dosen. Um dies zu untersuchen, sind entsprechende Laborparameter (CRP, BSG) gemessen sowie zahlreiche klinische Tests durchgeführt worden (SF-36, HAQ, VAS).

4.1.1.1.2.1 Krankheitsaktivitätsparameter

Die Einschätzung der Krankheitsaktivität der jeweiligen Grunderkrankung erfolgte durch die Erfassung von Laborparametern (CRP, BSG) und der visuellen Analogskala (VAS) (unabhängige Patienten- und Arztangaben).

Die *CRP-Konzentration im Median* lag sowohl für die Gesamtpopulation (0,57 mg/dl) als auch für die Dosisgruppen (Gruppe 1: 0,35 mg/dl bzw. Gruppe 2: 0,62 mg/dl) im Referenzbereich (<0,8 mg/dl). In der Einzelanalyse wurden jedoch für 30,6 % bzw. 45,2 % der Patienten erhöhte Werte gemessen.

Die *BSG-Werte* lagen im Durchschnitt bei 25,5 mm. Für die Gruppe 1 waren es 22 mm und für Gruppe 2 30 mm. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Referenzbereiche unseres Labors für Männer und Frauen (6 mm bzw. 11 mm) hatten 96,3% (Gruppe 1) bzw. 91,3% (Gruppe 2) der Patienten erhöhte Werte. In der Literatur werden für die Bewertung größerer Patientenkollektive und unter Berücksichtigung unspezifischer Einflüsse Referenzwerte von ♀<20 mm bzw. ♂<15 mm angegeben.¹²⁵ Nach diesen Angaben hatten 70,4% (Gruppe 1) bzw. 78,3% (Gruppe 2) der Patienten erhöhte Werte.

Bei der *Selbst-/Arzteinschätzung* über die VAS lagen die Werte bei 31 mm/44,8 mm (Gruppe 1) bzw. 24 mm/21 mm (Gruppe 2). In der VAS bedeutet 0 mm keine und 100 mm starke Krankheitsaktivität. So war nach der VAS-Einschätzung die Krankheitsaktivität mit niedrigeren MP-Dosen schlechter kontrolliert. In der Abbildung 4-5 (Säule 1 und 2) sind die Gruppenergebnisse dargestellt.

Bezüglich der Krankheitsaktivität gemessen an Entzündungsparametern und VAS wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.

4.1.1.1.2.2 Fragebogen zum Gesundheitszustand der Patienten

Als Fragebogen zum Gesundheitszustand des Patienten wurden der Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36), der Health Assessment Questionnaire (HAQ) sowie die Visuelle Analogskala (VAS) zu den Gelenkschmerzen, zur Müdigkeit und zum allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten ausgefüllt.

In keiner der erhobenen **VAS**, die sich auf die letzte Woche bezogen, wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Dosisgruppen beobachtet. Die Werte lagen jedoch im Durchschnitt im mittleren Bereich. Nur bei der Müdigkeit wurde in der Gruppe 2 ein Durchschnittswert über 50 mm (bei Maximum von 100 mm) gemessen. In allen drei dieser Kategorien waren die Werte in der Gruppe 2 höher (Abb. 4-5).

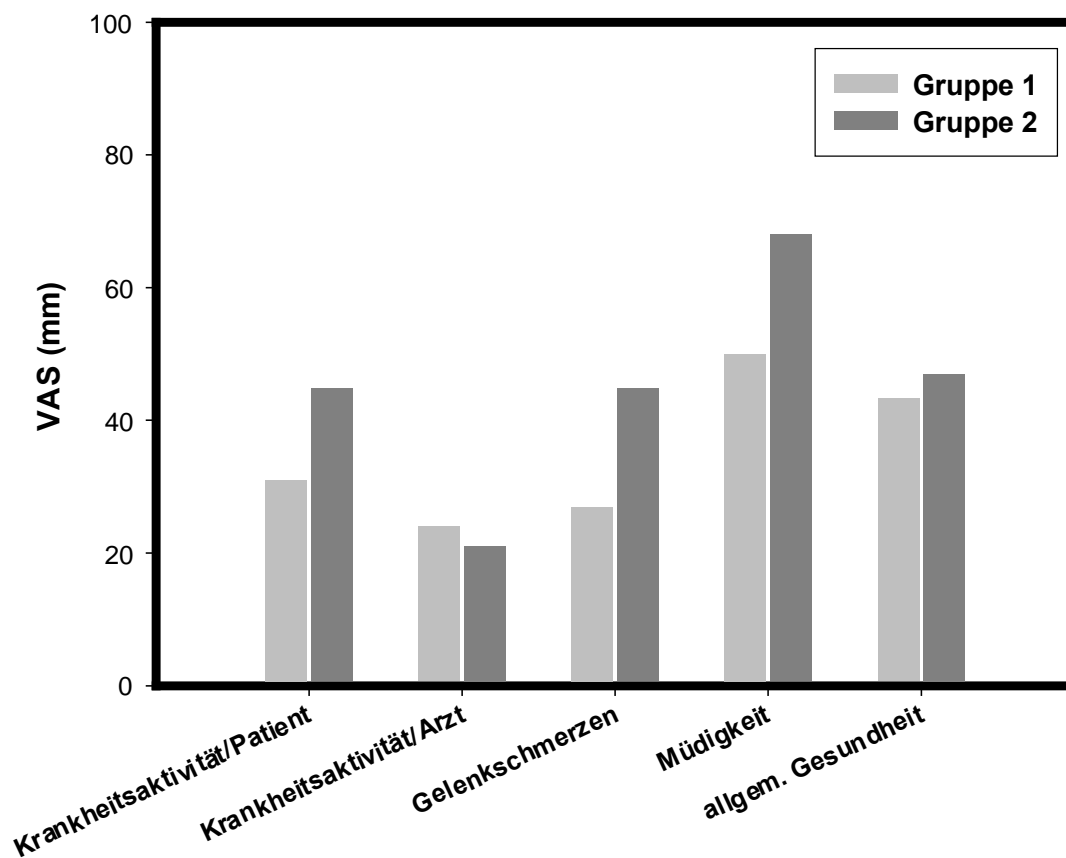


Abbildung 4-5 Mit der VAS erhobene Parameter zur Krankheitsaktivität (Säulen 1 und 2) und zum Gesundheitszustand (Säulen 3-5) im Gruppenvergleich (Medianwerte). Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Bei dem **Health Assessment Questionnaire (HAQ)** haben sich die Unterschiede wie folgt dargestellt: Median 0,8 (Gruppe 1) vs. 1,3 (Gruppe 2). Dies entsprach einem tendenziellen Unterschied ($p = 0,096$), wobei der Ausgangswert 0 für keine Lebensqualitätseinschränkungen steht, und 3 einer hohen Einschränkung der physischen Aktivität entspricht (Abb. 4-6). Dies deutet darauf hin, dass Patienten mit höheren MP-Dosen stärker in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind. Zusätzlich weisen die Ergebnisse darauf hin, dass sowohl die niedrigen als auch mittleren MP-Dosen eine gute Kontrolle der Krankheitsaktivität im Hinblick auf die verbleibende Funktion ermöglichen.

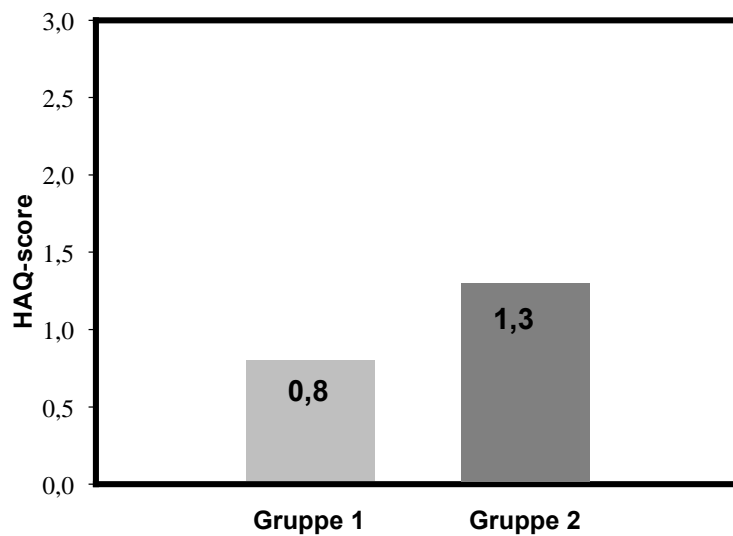


Abbildung 4-6 HAQ-Medianwerte im Gruppenvergleich bei einem Ausgangswert von 0 ($p = 0,096$ Mann-Whitney U Test).

Der **SF-36** ist ein häufig angewandter Test für die Ermittlung der Lebensqualität. In der Abbildung 4-7 sind die Mittelwerte für die deutsche Normstichprobe und für die Arthrose- und Arthritispatienten im Vergleich zu unserem Studienkollektiv zusammengestellt. Die Werte für die Patienten in unserer Studie waren deutlich erniedrigt. Es ist allerdings bekannt, dass die SF-36 Werte, insbesondere „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“ und „Schmerzen“, stark durch das Alter beeinflusst werden. In den Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Schmerz“ und „Soziale Funktionsfähigkeit“ sind signifikante Geschlechtseffekte bekannt, jeweils im Sinne einer stärkeren Beeinträchtigung der subjektiven Gesundheit bei Frauen⁶⁸. Die Normstichprobe hatte ein Durchschnittsalter von 47,7 Jahren und einen gering höheren Anteil an Frauen (55,6%). Patienten mit Arthrose und Arthritis hatten ein Durchschnittsalter von 61,5 Jahren; 70% davon waren Frauen. Unsere Patientenpopulation war zwar im Durchschnitt um zehn Jahre jünger (51,6 J), aber bestand dafür aus 85,7% Frauen, so dass die Patientengruppe mit Arthrose und Arthritis als gute Vergleichsgruppe angesehen werden kann.

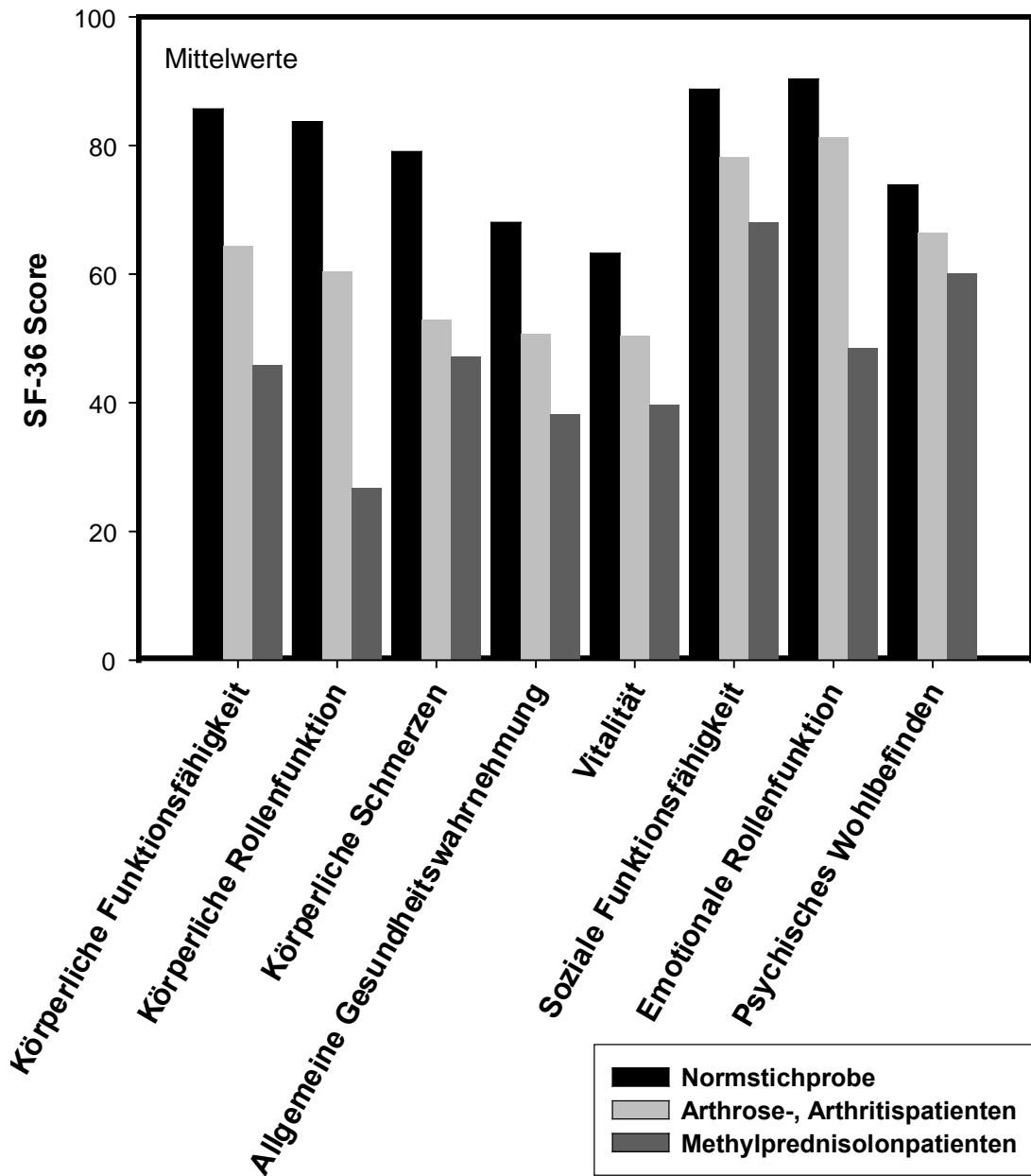


Abbildung 4-7 Vergleich der SF-36 Werte zwischen einer deutschen Normstichprobe, Arthrose- und Arthritis-Kranken sowie unserem Patientenkollektiv.¹¹³

Im Dosisgruppenvergleich wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen beobachtet (Abb. 4-8). Nur bei der *Körperlichen Funktionsfähigkeit* bestand ein tendenzieller Unterschied ($p = 0,06$). Bei der Körperlichen Funktionsfähigkeit handelt es sich um eine der SF-36-Kategorien, welche die Fähigkeit des Patienten beschreibt, anstrengende (z.B. schnelles Laufen) und mittelschwere (z.B. Staubsaugen, Kegeln) Tätigkeiten auszuführen. Die Patienten der Gruppe 1 hatten einen Durchschnittscore von 50, während die aus Gruppe 2 einen Score von nur

27,5 aufwiesen (der Wert für die deutsche Normstichprobe beträgt 85,7).¹¹³ Dies belegt, dass Patienten mit höheren MP-Dosen stärker in ihren körperlichen Fähigkeiten eingeschränkt sind. Wir gehen davon aus, dass diese Beobachtung wie beim HAQ, nicht unbedingt auf die Medikamentendosis zurückgeführt werden kann, sondern eher Ausdruck der Schwere der Erkrankungen ist.

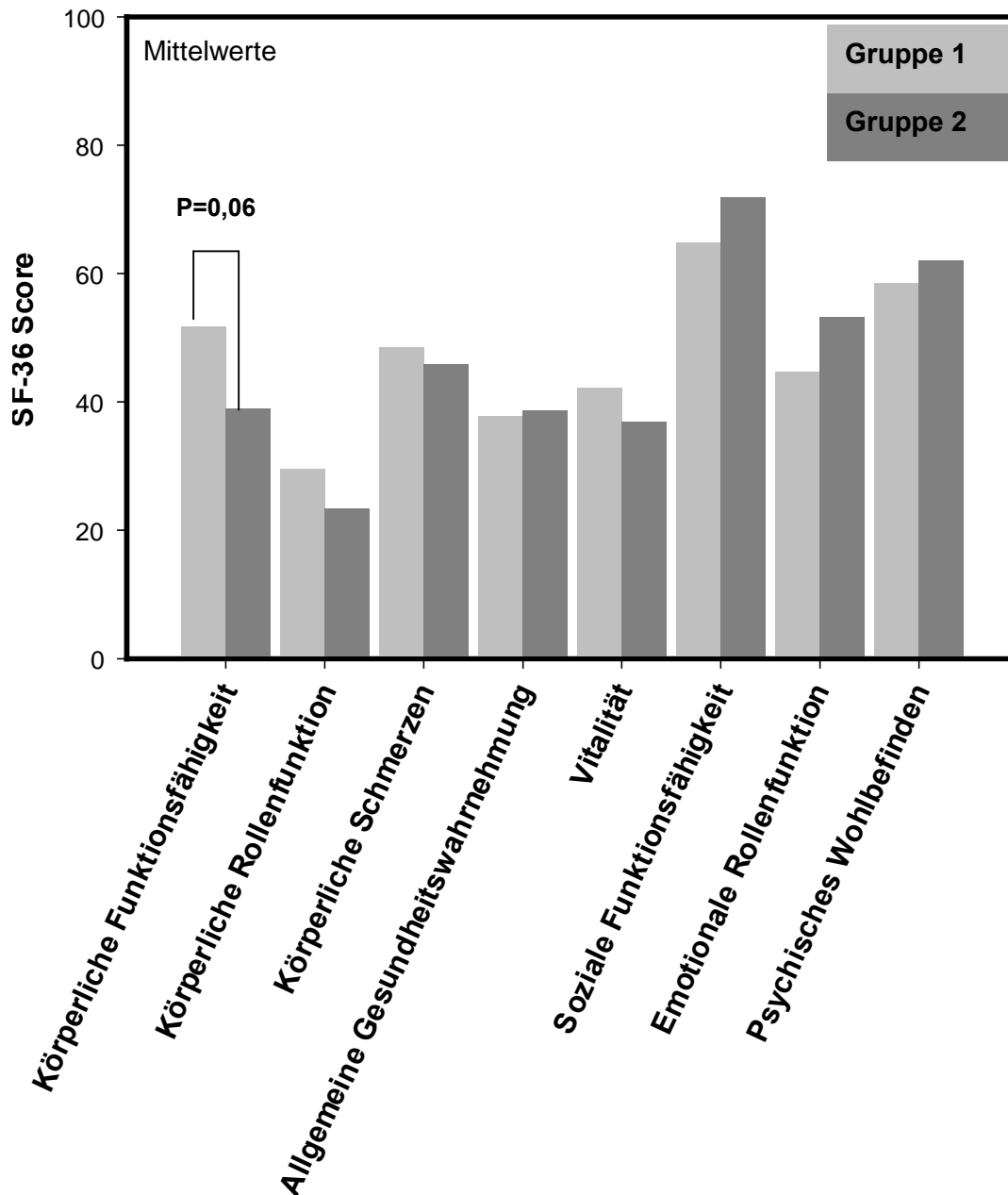


Abbildung 4-8 Vergleich der SF-36 Werte zwischen den beiden Dosisgruppen (Mann-Whitney U Test).

4.1.1.2 Studiengesamtanalyse ohne Berücksichtigung der MP-Dosisuntergruppen

Es stellte sich die Frage, in wie fern eine Korrelation zwischen den einzelnen Nebenwirkungen und der MP-Dosis in unserer Studie zu erheben ist. Abgesehen davon war für uns von Interesse, ob und wie sich Korrelationen zwischen den einzelnen Nebenwirkungen ergeben haben. Unsere Dosisgruppen unterschieden sich zwar nicht in Bezug auf das Alter, das Geschlecht sowie die Medikation außer MP, gleichwohl könnten diese Parameter trotzdem einen Einfluss auf das gesamte Patientenkollektiv gehabt haben. Bei der sehr ungleichen Geschlechtsverteilung bezüglich des gesamten Studienkollektivs ($\text{♀}:\text{♂} = 6:1$), verzichteten wir auf eine geschlechtsspezifische Datenanalyse.

4.1.1.2.1 Einfluss der Methylprednisolondosis auf die Häufigkeit der Nebenwirkungen sowie die Lebensqualität bezüglich des gesamten Patientenkollektivs

In diesem Absatz werden Parameter dargestellt, auf die die MP-Dosis einen Einfluss ausgeübt hat. Hier wurde die Gruppeneinteilung nicht angewandt und die Daten für das gesamte Patientenkollektiv analysiert.

Nebenwirkungen

Auch bei vier der untersuchten Nebenwirkungen (Glaukom, Cushingoider Habitus, Bewegungsschmerzen an der Wirbelsäule und Unterblutungen) konnte ein Zusammenhang zwischen der MP-Dosishöhe und der Nebenwirkungshäufigkeit ausgemacht werden. Entsprechende p-Werte sind in der Tabelle 4-6 dargestellt. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen korrelierte positiv mit steigender MP-Dosis.

Tabelle 4-6 Nebenwirkungen, die eine Korrelation mit der MP-Dosis aufwiesen (Mann-Whitney U Test bzw. Kruskal-Wallis H Test).

Nebenwirkung	p-Wert
Glaukom	0,003
Cushingoider Habitus nach Patienten	0,052
Bewegungsschmerzen der WS	0,046
Unterblutungen	0,084

Krankheitsaktivität und Lebensqualität

Für die körperliche Funktionsfähigkeit, eine Kategorie des SF-36, sowie für den HAQ konnte eine negative Korrelation mit der MP-Dosis gezeigt werden (Tab. 4-7).

Tabelle 4-7 Kategorien der Krankheitsaktivität und der Lebensqualität, die eine Korrelation mit der MP-Dosis aufwiesen (Spearman Test).

	p-Wert	c-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36)	0,011	-0,301
HAQ	0,047	0,238

4.1.1.2.2 Zusammenhänge zwischen den erhobenen Nebenwirkungen

Die Korrelationen zwischen den einzelnen erhobenen Nebenwirkungen konnten wie folgt zusammengefasst werden (die genaue Statistik zu diesem Unterpunkt befindet sich im Anhang):

- Der Verlust der Knochendichte an der LWS korreliert mit der am SH ($p < 0,001$ $c = 0,645$).
- Die Angaben des Patienten bezüglich des Cushingoiden Habitus korrelierten mit den vom Arzt erhobenen Angaben ($p = < 0,001$).
- Cholesterol- und Triglyzeridwerte ($p = < 0,001$, $c = 0,554$) korrelieren miteinander.
- Die T-Scores am SH bzw. der LWS korrelieren negativ mit den Osteoporoseschmerzen in der VAS ($p = 0,004$ $c = -0,37$ bzw. $p = 0,063$ $c = -0,237$). Alle erhobenen Schmerzparameter (WS-Schmerzen, OS-Schmerzen), korrelierten positiv miteinander.
- Sowohl Knochenauf- als auch Knochenabbauparameter korrelierten miteinander (alle p-Werte $< 0,001$). Zusätzlich stiegen mit den Osteocalcinwerten die Werte des Desoxypyridinolin bzw. des N-Telopeptids ($p = 0,016$ $c = 0,320$ bzw. $p = 0,002$ $c = 0,404$). Die Steigerung der Desoxypyridinolin- bzw. N-Telopeptidwerte waren mit der Knochendichteminderung an der LWS verbunden ($p = 0,077$ $c = -0,236$ bzw. $p = 0,002$ $c = -0,393$).
- Es gab eine positive Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Hautatrophie und den Unterblutungen ($p = 0,003$).
- Die Abnahme der Knochendichte am SH korrelierte mit dem häufigeren Auftreten von Unterblutungen ($p = 0,076$) sowie der Atrophie der Haut ($p = 0,068$) und bei

erhöhter Häufigkeit der Unterblutungen wurden höhere Cholesterolverte ($p = 0,097$) beobachtet.

- Eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung des Cushingoiden Habitus - erhoben vom Patienten- mit Knochendichtewerten an der LWS bzw. an den SH wurde festgestellt ($p = 0,032$ bzw. $p = 0,035$).

4.1.1.2.3 Der Einfluss des Alters sowie anderer Medikation außer Methylprednisolon auf das Patientenkollektiv

In der Tabelle 4-8 sind die Parameter dargestellt, die eine Korrelation mit dem Alter aufzeigen. So nahm die Knochendichte mit steigendem Alter der Probanden ab, wohingegen die Häufigkeiten des Auftretens von Hautatrophie, Glaukom sowie die Triglyzerid- und Cholesterolkonzentration i. S. anstieg. Zusätzlich berichteten ältere Patienten über höhere soziale und körperliche Einschränkungen.

Tabelle 4-8 Parameter, die eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) bzw. Tendenz ($p < 0,1$) zur Höhe des Alters aufzeigen.

Parameter	p-Wert	c-Wert	Alter in der jeweiligen Untergruppe (Median)
BMD LWS g/cm^2 *	0,006	-0,324	
BMD SH g/cm^2 *	0,015	-0,302	
SH T-score	0,006	-0,339	
Pergamenthaut**	0,004	-	+ : 46 Jahre - : 55 Jahre
Glaukom**	0,033	-	+ : 51,5 Jahre - : 43 Jahre
CRP*	0,048	0,243	
Cholesterol*	0,035	0,318	
Triglyzeride*	0,045	0,307	
Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36) *	0,059	-0,227	
Körperliche Schmerzen (SF-36) *	0,074	-0,215	
Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36) *	0,019	-0,283	

* Spearman-Test

** Mann-Whitney U Test, + mit Nebenwirkung, - ohne Nebenwirkung

Die zusätzliche Medikation übte zwar keinen Einfluss auf den Gruppenvergleich aus. Es sind jedoch gewisse Einflüsse der Nicht-GC-Medikation auf die Gesamtstudie beobachtet worden. So hatten die Patienten mit MTX-Behandlung tendenziell niedrigere Werte des T-score an der LWS ($p = 0,074$), mehr Bewegungsschmerzen an der Wirbelsäule ($p = 0,047$) sowie höhere Knochenaufbauparameter (sowohl K-AP- ($p = 0,033$) als auch OC-Werte ($p = 0,014$)). Zusätzlich hatten die Patienten im Durchschnitt niedrigere Triglyzeridwerte ($p = 0,021$). Die Patienten mit einer Bisphosphonattherapie hatten niedrigere Knochendichtewerte sowohl für die LWS als auch für den SH ($p < 0,001$ für alle Werte). Dasselbe betrifft die Osteoporoseschmerzen (Osteoporoseschmerzen unter Bewegung $p = 0,065$; Osteoporoseschmerzen in der letzten Woche (VAS) $p = 0,03$). Die Patienten mit Vitamin-D₃/Calcium-Medikation hatten höhere Calcidiolwerte ($p = 0,042$) sowie OS-Schmerzen in der letzten Woche ($p = 0,051$). Die entsprechenden Tabellen mit der statistischen Auswertung befinden sich im Anhang.

4.1.1.3 Ergebnisdarstellung im Nebenwirkungsvergleich

Die MP-Dosisgrenze von 6 mg/d gilt im Allgemeinen als Cushingschwellendosis. Es stellte sich jedoch die Frage, ob in unserer Studie eine andere Dosisgrenze bestimmt werden kann.

4.1.1.3.1 Nebenwirkungen

In der Tabelle 4-9 werden die erhobenen NW zusammengefasst. Dazu wurden die Mediane der MP-Dosis der Patienten verwendet, die jeweils unter diesen NW litten. Wir haben dann dem Kruskal-Wallis-U-Test durchgeführt, um zu ermitteln, ob die Patienten mit den NW höhere MP-Dosen als die Patienten ohne NW erhielten.

Tabelle 4-9 Vergleich von MP-Dosen bezüglich jeder Nebenwirkung. Mediane der MP-Dosen, bei Patienten mit bzw. ohne Nebenwirkung; die p-Werte zeigen die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den Subgruppen an.

Parameter		Mediane der MP-Dosis (mg/d)	p-Wert
Knochendichte	LWS	Normal: 6 Osteopenie: 4,3 Osteoporose: 5,4	0,678

	SH	Normal: 4,0 Osteopenie: 5,6 Osteoporose: 5,4	0,52
Rückenschmerzen	Klopfeschmerzen	Nein: 5,0 Ja: 6,0	0,218
	Bewegungsschmerzen	Nein: 4,0 Ja: 6,0	<u>0,046</u>
	Osteoporoseschmerzen in Ruhe	Keine: 5,0 Mäßige: 7,1 Starke: 7,0	0,369
	Osteoporoseschmerzen bei Bewegung	Keine: 4,8 Mäßige: 4,5 Starke: 8,0	<u>0,066</u>
Knochenstoffwechsel- parameter	K-AP	Referenzbereich: 5,0 Erhöht: 5,0	0,689
	Osteocalcin	Erniedrigt: 7,6 Referenzbereich: 5,0 Erhöht: 5,8	0,485
	Pyridinolin	Erniedrigt: 4,0 Referenzbereich: 6,0 Erhöht: 6,0	0,509
	Desoxypyridinolin	Erniedrigt: 4,5 Referenzbereich: 6,0 Erhöht: 4,5	0,35
	N-Telopeptid	Erniedrigt: 4,0 Referenzbereich: 5,8 Erhöht: 6,0	0,676
	Calcidiol	Erniedrigt: 6,0 Referenzbereich: 4,5	0,132
	Calcitriol	Erniedrigt: 6,0 Referenzbereich: 4,0 Erhöht: 4,5	0,49
Glaukom		Nein: 4,5 Ja: 8,4	<u>0,003</u>
Hautnebenwirkungen	Unterblutungen	Nein: 4,0 Ja: 6,0	<u>0,084</u>
	Atrophie	Nein: 4,0 Ja: 5,8	0,49

	Striae	Nein: 5,0 Ja: 6,8	0,209
Cushingoider Habitus	Patient	Nein: 4,0 Mäßig: 6,0 Stark: 5,0	0,052
	Arzt	Nein: 4,0 Mäßig: 6,0 Stark: 5,0	0,164
Blutfette	Triglyzeride	Referenzbereich: 5,0 Erhöht: 5,9	0,555
	Cholesterol	Referenzbereich: 5,1 Erhöht: 6,0	0,755

Mann-Whitney U Test bzw. Kruskal-Wallis H Test
p: signifikant, **p**: Tendenz

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die Dosissteigerungen im untersuchten Bereich nur bedingt mit der Steigerung der Häufigkeit der NW verbunden sind. Es wurden signifikante Unterschiede nur für das Glaukom und die Bewegungsschmerzen gefunden. Für die Osteoporoseschmerzen bei Bewegung, den cushingoiden Habitus nach Patienteneinschätzung sowie Unterblutungen wurde eine Tendenz beobachtet. In der Abbildung 4-9 sind Beispiele dieser Analyse graphisch dargestellt.

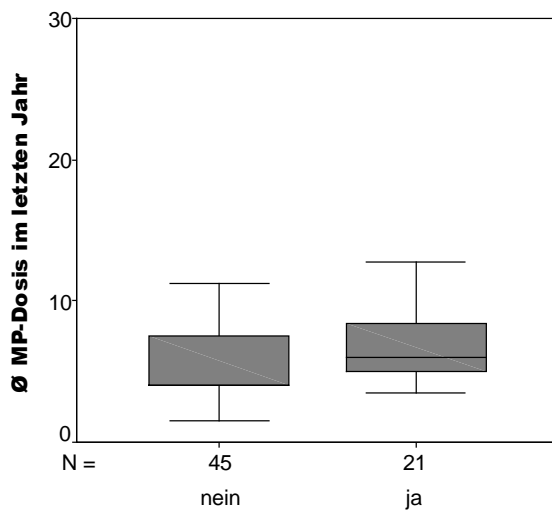
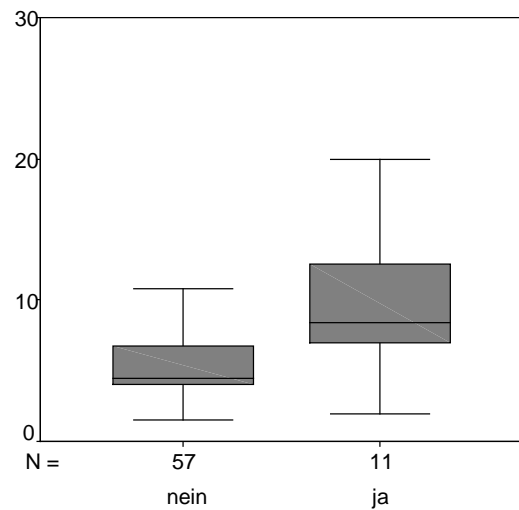
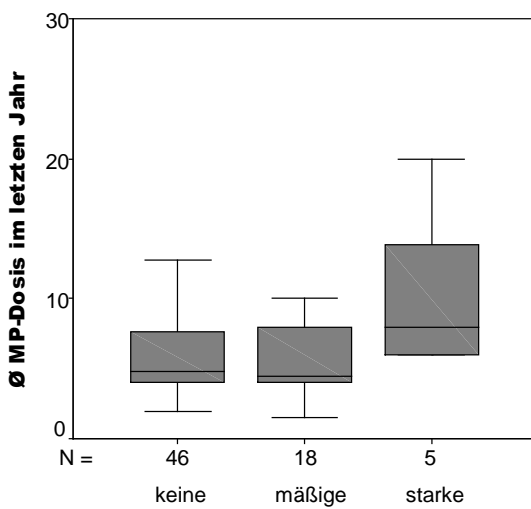


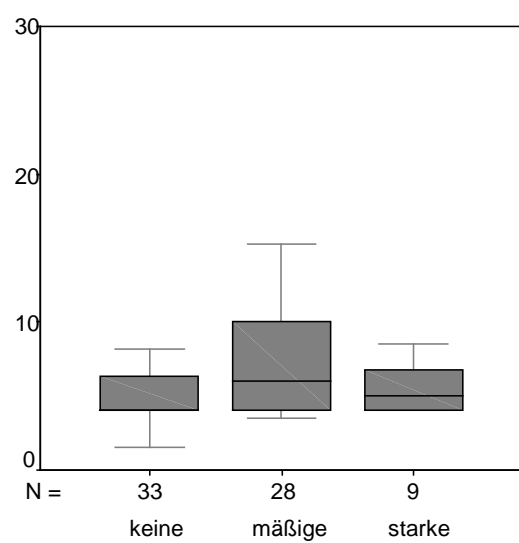
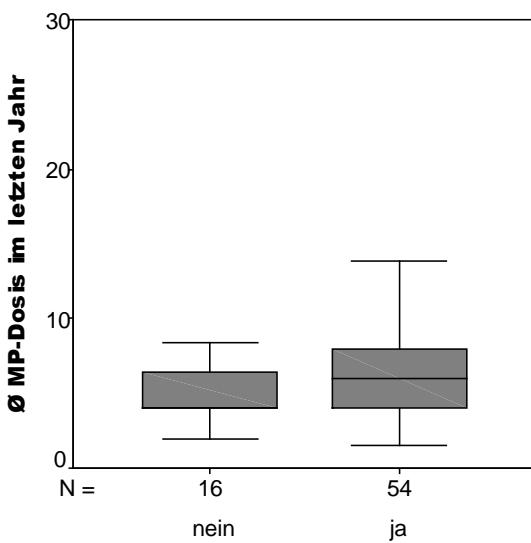
Abb. 4-9 Verteilung der MP-Dosen bei verschiedenen NW. Boxplot Darstellung mit Median und 25 bzw. 75% Perzentile.
Ø Mittelwert

Bewegungsschmerzen an der Wirbelsäule



Osteoporoseschmerzen bei Bewegung

Glaukom



Unterblutungen

Cushingoider Habitus nach Patienten

4.1.1.3.2 Krankheitsaktivitäts- und Lebensqualitätsparameter

Die Lebensqualitäts- und die Krankheitsaktivitätsparameter wurden bezüglich der eingenommenen MP-Dosis verglichen. Als Krankheitsaktivitätsparameter benutzen wir das CRP (Referenzbereich <0,8) und die BSG ($\text{♂} \leq 6 \text{ mm}$ und $\text{♀} \leq 11 \text{ mm}$). Bezüglich der Lebensqualität bezogen wir uns auf die Werte der deutschen Normalpopulation.¹¹³ In der Tabelle 4-10 sind die oben erwähnten Parameter mit den entsprechenden MP-Dosen dargestellt.

Tabelle 4-10 Vergleich von MP-Dosen bei Krankheitsaktivitäts- und Lebensqualitätsparametern.

Parameter	Mediane der MP-Dosis (mg/d) (Patientenzahl)	p-Wert
Krankheitsaktivität	CRP Referenz: 5,8 (35) Erhöht: 5,1 (32)	0,877
	BSG Referenz: 6 (3) Erhöht: 5 (47)	0,599
SF-36	Körperliche Funktionsfähigkeit Referenzbereich: 4 (10) Erniedrigt: 5,5 (60)	0,314
	Körperliche Rollenfunktion Referenzbereich: 4,3 (10) Erniedrigt: 5,3 (59)	0,72
	Körperliche Schmerzen Referenzbereich: 4,3 (10) Erniedrigt: 5,5 (60)	0,419
	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung Referenzbereich: 7,6 (4) Erniedrigt: 5 (62)	0,314
	Vitalität Referenzbereich: 6,9 (4) Erniedrigt: 5 (65)	0,357
	Soziale Funktionsfähigkeit Referenzbereich: 6 (10) Erniedrigt: 5 (59)	0,813
	Emotionale Rollenfunktion Referenzbereich: 6 (28) Erniedrigt: 5 (41)	0,519
	Psychisches Wohlbefinden Referenzbereich: 6 (19) Erniedrigt: 5 (49)	0,28

Mann-Whitney U Test

Patienten mit gesteigerter Krankheitsaktivität bzw. erniedrigter Lebensqualität erhielten demnach nicht immer höhere Methylprednisolondosen.

4.1.2 Längsschnittstudie- wiederholte Untersuchung des Patientenkollektivs nach einem Jahr

Bei 17 von initial 42 Patienten gelang eine Verlaufskontrolle aller Parameter nach einem Jahr. Drei Patienten hatten die Dosisgruppe gewechselt, daher erfolgte die Auswertung für 14 Patienten.

4.1.2.1 Nebenwirkungen der Glucocorticoide

Wegen der geringen Anzahl der Patienten wird im nachfolgenden Text zunächst der Verlauf anhand der erhobenen Parameter beschrieben.

Die **Knochendichte** wurde nach einem Jahr an demselben Gerät ermittelt. In der Gruppe 1 lag der Medianwert der Knochendichte im 1. Jahr bei 1,166 g/cm² (T-score: -0,36) an der LWS bzw. bei 0,922 g/cm² (T-score: -1,42) am SH und im 2. Jahr bei 1,0145 g/cm² (T-score: -1,44) an der LWS bzw. bei 0,805 g/cm² (T-score: -1,645) am SH. In der Gruppe 2 waren die Werte wie folgt: im ersten Jahr 1,0215 g/cm² (T-score: -1,655) für LWS bzw. 0,701 g/cm² (T-score: -2,58) für SH und im zweiten Jahr 1,045 g/cm² (T-score: -1,27) für LWS bzw. 0,752 g/cm² (T-score: -1,9) für SH. Es wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Dosisgruppen und auch nicht bezüglich der Knochendichteveränderung im Verlauf nach 1. Jahr beobachtet. Abbildungen 4-10 und 4-11 zeigen die Veränderungen der Knochendichte bei den einzelnen Patienten anhand der Werte für den LWS T-score und den Schenkelhals T-score. Bei 3 Patienten wurde die Messung der BMD an dem SH aus der Auswertung wegen SH-Frakturen genommen. Interessanterweise wurden sowohl unter mittleren als auch unter niedrigen MP-Dosen bei einzelnen Patienten eine weitere Abnahme der Knochendichte beobachtet.

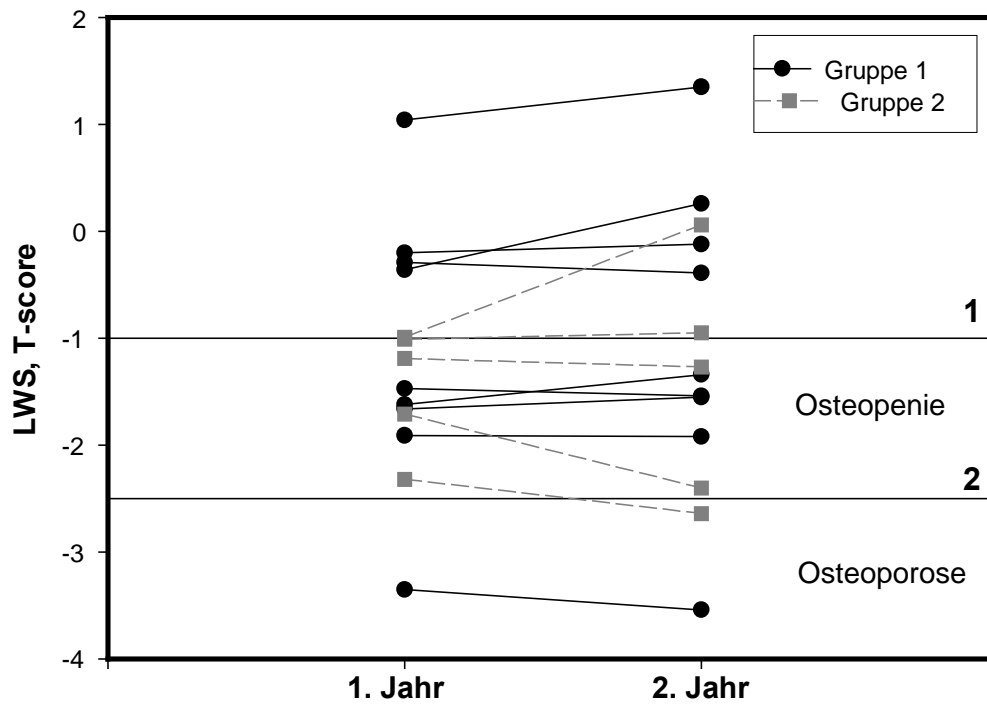


Abbildung 4-10 Änderung der Knochendichte im LWS Bereich bei den im Verlauf kontrollierten Patienten (Linie 1- obere Grenze für Osteopenie, Linie 2-obere Grenze für Osteoporose).

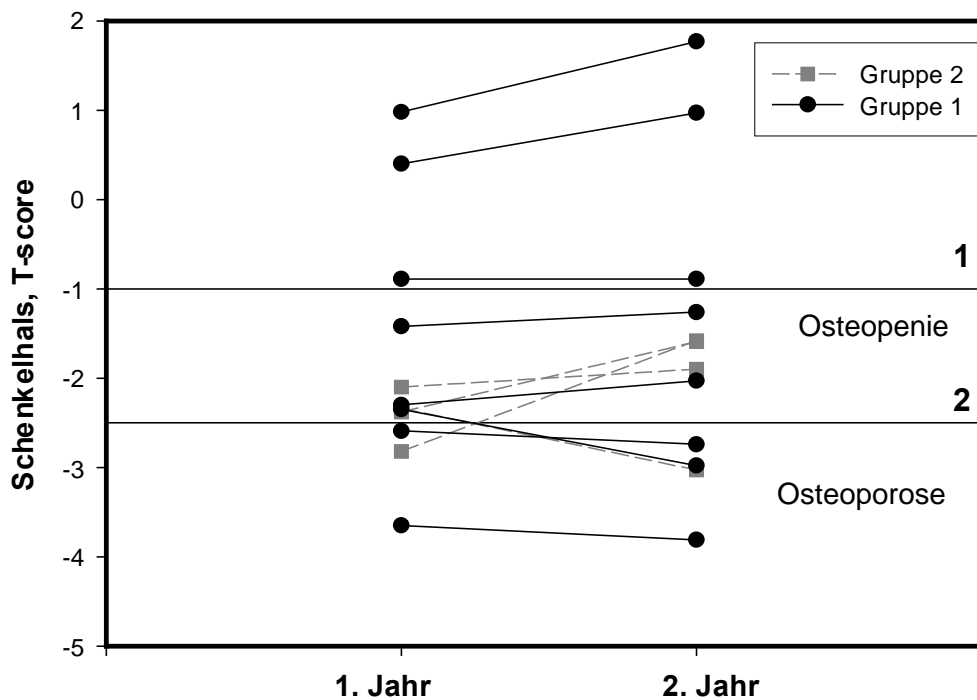


Abbildung 4-11 Änderung der Knochendichte im Schenkelhals-Bereich bei den im Verlauf kontrollierten Patienten (Linie 1-obere Grenze für Osteopenie, Linie 2-obere Grenze für Osteoporose).

Knochenumsatzparameter

In der Tabelle 4-11 ist der Verlauf der Knochenstoffwechselfparameter in beiden Dosisgruppen dargestellt.

Tabelle 4-11 Mediane der Knochenumsatzparameter im Gruppenvergleich und im Zeitverlauf.

	Gruppe 1		Gruppe 2	
	1. Jahr	2. Jahr	1. Jahr	2. Jahr
K-AP ($\mu\text{g/l}$)	36 ↑	30 ↑	23,5 ↑	28 ↑
Osteocalcin (mg/l)	6,6	8,4	11,9	8
Pyridinolin (nmol/g/Kreatinin)	221	253	428 ↑	244
Desoxypyridinolin (nmol/g/Kreatinin)	46	64,4	61	42,7
N-Telopeptid (nmol/g/Kreatinin)	272	315	386	168

↑ Erhöhung des Medianwertes im Vergleich zu dem entsprechenden Referenzbereich

Knochenaufbauparameter

Ein im Vergleich zum Referenzbereich erhöhte Konzentration der *K-AP* wurde in beiden Jahren bei 7 Patienten aus der Gruppe 1 bzw. bei 3 Patienten im ersten Jahr und 4 Patienten im zweiten Jahr aus der Gruppe 2 beobachtet.

Alle *Osteocalcinwerte* lagen im ersten Jahr im Referenzbereich. Die wiederholte Messung ergab erhöhte Werte in zwei Fällen (je 1 Wert in jeder Dosisgruppe).

Knochenabbauparameter

Es wurden sowohl erhöhte als auch erniedrigte *Pyridinolin-* und *Deoxypyridinolinwerte* gemessen, die keine Aussage zu Unterschieden zwischen den Dosisgruppen oder im Zeitverlauf erlauben. Das *N- Telopeptid* war nur in einem Fall (Gruppe 2, Messung 2) erhöht.

Zusammenhänge zwischen den Knochenumsatzparametern und der Knochendichte

Die Einzelanalyse konnten keine deutlichen Zusammenhänge zwischen der Knochendichte und den Knochenparametern aufzeigen. So wurden im Verlauf bei

einigen Patienten mit verminderter Knochendichte sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall der Knochenparameter beobachtet. Dies betraf auch Patienten mit einem Anstieg der Knochendichte. In den meisten Fällen waren die Knochenabbau- und Knochenaufbauparameter gleichsinnig gestiegen bzw. abgefallen.

Vitamin-D-Metabolite

Bezüglich der Gruppenunterschiede und der Änderungen im Zeitverlauf wurden sowohl signifikante als auch tendenzielle Unterschiede für Vitamin-D-Metabolite gefunden. Näher wird darauf unten in 4.1.2.3 eingegangen. In der Tabelle 4-12 sind die Medianwerte des *Calcidiols* und *Calcitriols* im Gruppenvergleich und im Zeitverlauf dargestellt.

Tabelle 4-12 Mediane der Vitamin-D-Metabolite im Gruppenvergleich und im Zeitverlauf.

	Gruppe 1		Gruppe 2	
	1. Jahr	2. Jahr	1. Jahr	2. Jahr
Calcidiol (µmol/l)	95	38,8 ↓	52,5	91,25
Calcitriol (µmol/l)	87,5	47,4 ↓	73,8 ↓	76,9

↓ Erniedrigung des Medianwertes im Vergleich zu dem entsprechenden Referenzbereich

Bei der Einzelanalyse hatten je 2 Patienten in jeder Gruppe erniedrigte Calcidiolwerte im 1. Jahr. Die Zahl der Patienten mit einem verminderten Calcidiolwert stieg im 2. Jahr in der Gruppe 1 auf 4 Patienten, wohingegen diese Zahl in der Gruppe 2 unverändert blieb.

Die Calcitriolwerte waren bei je 3 Patienten in jeder Dosisgruppe im 1. Jahr erniedrigt und bei einem Patienten in der Gruppe 1 erhöht. Die Calcitriolwerte fielen im Verlauf ab (Median, siehe Tab. 4-12); dabei ist die Anzahl der Patienten in der Gruppe 1 mit erniedrigten Werten auf 6 gestiegen, aber in der Gruppe 2 auf 2 gefallen.

Wirbelsäulenschmerzen und Osteoporoseschmerzen

Unter *Klopfeschmerzen* der WS litten in der Gruppe 1 im ersten Jahr 1 Patient und im zweiten Jahr 3 Patienten. In der Gruppe 2 war es nur 1 Patient im zweiten Jahr. Über *Bewegungsschmerzen* der WS berichteten 2 bzw. 4 Patienten in der Gruppe 1 im

ersten bzw. zweiten Jahr. Im Vergleich waren es 1 bzw. 3 Patienten in der Gruppe 2 (1. bzw. 2. Jahr).

Unter mittelmäßigen *OS-Schmerzen in Ruhe* litt je ein Patient in jeder Dosisgruppe im ersten Jahr. Im zweiten Jahr jedoch litten 3 Patienten aus der Gruppe 1 unter mittelmäßigen und 1 Patient aus der Gruppe 2 unter starken Schmerzen.

Über mittelmäßige *OS-Schmerzen bei Bewegung* klagten im ersten Jahr drei Patienten (Gruppe 1) bzw. ein Patient (Gruppe 2). Im zweiten Jahr waren es 3 (Gruppe 1) bzw. 2 Patienten (Gruppe 2) mit mittelmäßiger und zusätzlich ein Patient aus der Gruppe 2 mit starker Symptomatik.

Die Selbsteinschätzung der *OS-Schmerzen in der letzten Woche (VAS)* stellte sich wie folgt dar: 2,75 mm (Gruppe 1) bzw. 67 mm (Gruppe 2) im 1. Jahr sowie 7 mm (Gruppe 1) bzw. 11 mm (Gruppe 2) im 2. Jahr.

Bei den Rückenschmerzen wurden keine deutlichen Unterschiede sowohl zwischen den beiden Gruppen als auch im jährlichen Verlauf beobachtet.

Glaukom

In der Gruppe 2 litt bereits bei der ersten Messung ein Patient an einem Glaukom. Im Verlauf entwickelte sich bei keinem weiteren Patienten ein erhöhter Augeninnendruck.

Cushingoider Habitus

Die Ausprägung des cushingoiden Habitus wurde sowohl von den Patienten als auch von dem Arzt beurteilt. Die Ergebnisse waren übereinstimmend und sind in der Tabelle 4-13 zusammengefasst.

Tabelle 4-13 Ausprägung des cushingoiden Habitus in der Patienten/Arzt-Einschätzung. Angegeben sind jeweils die Anzahl der betroffenen Patienten.

	1. Jahr		2. Jahr	
	mittel	stark	mittel	stark
Gruppe 1	2/2	2/3	4/7	1/0
Gruppe 2	1/2	1/1	1/2	1/1

Sowohl laut Patienten- als auch laut Arzteinschätzung hatte sich ein cushingoider Habitus bei 2 Patienten aus der Gruppe 1 neu entwickelt.

Hautveränderungen

Eine *Atrophie der Haut* und *Unterblutungen* wurden sehr häufig beobachtet (jeweils in mehr als 50%), jedoch war kein Unterschied zwischen den Dosisgruppen sowie im weiteren Verlauf festzustellen. Interessanterweise entwickelten sich auch unter einer niedrigeren MP-Dosis (Gruppe 1) jeweils bei einem Patienten eine Atrophie der Haut bzw. Unterblutungen neu.

Striae hatte im ersten Jahr nur ein Patient aus Gruppe 1 angegeben. Ein Jahr später waren sie auch bei einem Patienten aus Gruppe 2 aufgetreten. Dagegen fanden sich keine Neubildungen von *Striae* in der Gruppe 1.

Blutfette

Die *Cholesterol-* und *Triglyzeridwerte* waren in beiden Gruppen zu jeder Messung in ähnlicher Weise erhöht (Tab. 4-14).

Tabelle 4-14 Mediane der Blutfette im Gruppenvergleich und im Zeitverlauf.

	Gruppe 1		Gruppe 2	
	1. Jahr	2. Jahr	1. Jahr	2. Jahr
Cholesterol (mg/dl)	266 ↑	246,5	265,5 ↑	212,5
Triglyzeride (mg/dl)	205 ↑	186,5	221 ↑	152,5

↑ Erhöhung des Medianwertes im Vergleich zu dem entsprechenden Referenzbereich

4.1.2.2 Krankheitsaktivität und Lebensqualität

Krankheitsaktivität

Die *BSG* war bei allen Patienten außer einem (Gruppe 1, Messung im zweiten Jahr) bei beiden Messungen erhöht. Bei der Einzelanalyse hatten 2 Patienten (Gruppe 1) bzw. 3 Patienten (Gruppe 2) im 1. Jahr erhöhte CRP-Werte. Im zweiten Jahr war es nur ein Patient in der Gruppe 1. Die *Krankheitsaktivität bei der Selbst-/Arzteinschätzung* hatte sich zwar bei manchen Patienten geändert, es konnten jedoch keine signifikanten Gruppen- oder Zeitunterschiede ermittelt werden. In der Tabelle 4-15 sind die Medianwerte der entsprechenden Parameter dargestellt.

Tabelle 4-15 Mediane der Krankheitsaktivitätsparameter im Gruppenvergleich und im Zeitverlauf.

	Gruppe 1		Gruppe 2	
	1. Jahr	2. Jahr	1. Jahr	2. Jahr
CRP (mg/dl)	0,56	0,35	1,71 ↑	0,43
BSG (mm/1.h)	19 ↑	42 ↑	25 ↑	29 ↑

↑ Erhöhung des Medianwertes im Vergleich zu den Werten des entsprechenden Referenzbereichs

Lebensqualität

Die anhand des *Health Assessment Questionnaire* ermittelten Werte waren in Bezug auf die Dosisgruppen und den zeitlichen Verlauf vergleichbar. Es gab keine signifikanten Unterschiede. Auch in keiner der mit dem *Short Form 36* sowie anderen VAS abgefragten Kategorien gab es im zeitlichen Verlauf einen statistisch signifikanten Unterschied.

4.1.2.3 Auswertung der Längsschnittstudie

Die Auswertung des Verlaufs der klinischen Studie erfolgte mit dem von E. Brunner modifizierten SAS-Programm. Im Allgemeinen ist bei longitudinalen Daten ein „Gesamtunterschied“ interessanter als die Unterschiede der einzelnen Zeitpunkte. Bei bestimmten Fragestellungen kann man für die Messgrößen eine Funktion festlegen, so dass am Ende für die Behandlung i ein relativer Behandlungseffekt p_i definiert wird.¹²⁶ Die relativen Effekte kann man mit drei folgenden Funktionen darstellen. Als Unterschied:

1. zwischen den beiden Gruppen zum 1. oder 2. Zeitpunkt der Messung (*Gruppeneffekte*),
2. für Gruppe 1 oder Gruppe 2 im zeitlichen Verlauf (*Zeiteffekte*),
3. zwischen den zeitlichen Verläufen von Gruppe 1 und Gruppe 2 (*Verlaufsparellität*).

Nach dieser Auswertung konnten signifikante Unterschiede und Tendenzen bei vier Parametern ausmacht werden (BSG, CRP, Calcidiol und Calcitriol).

Die Calcidiol- und Calcitriolwerte haben sich gegenläufig in beiden Dosisgruppen im Zeitverlauf entwickelt. In Gruppe 2 sind beide Laborparameter gestiegen, in Gruppe 1 sind beide Laborparameter gefallen. So konnte in beiden Fällen, trotz Mangels an Gruppenunterschieden zum ersten sowie zum zweiten Messungszeitpunkt, ein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf beobachtet werden (sogenannten Verlaufsparellität, siehe oben Punkt 3). Dies ergab bei Calcidiol einen signifikanten Unterschied mit $p = 0,03$ bzw. bei Calcitriol mit $p = 0,033$ (Abb. 4-12 und 4-13).

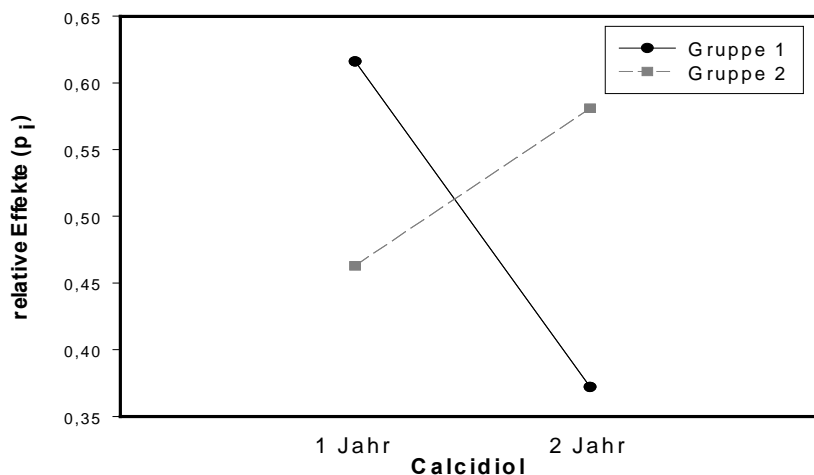


Abbildung 4-12 Relative Effekte für Calcidiol-Werte im Gruppenvergleich im zeitlichen Verlauf.

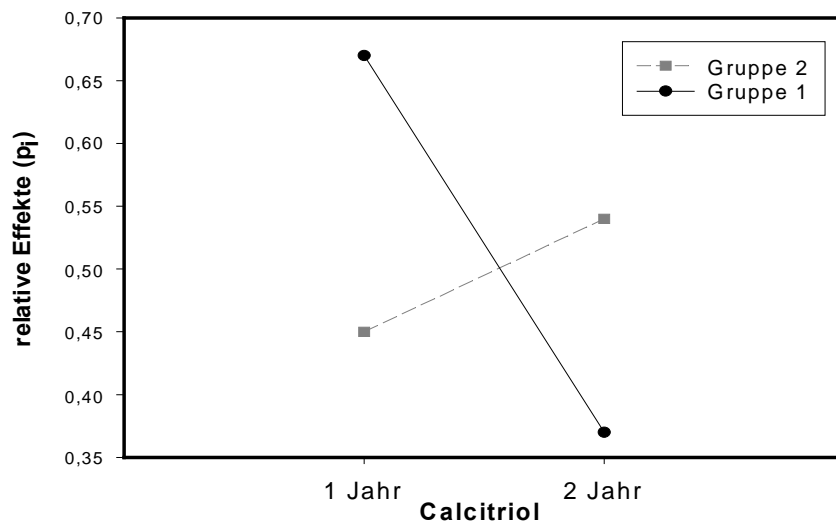


Abbildung 4-13 Relative Effekte für Calcitriol-Werte im Gruppenvergleich im zeitlichen Verlauf.

Die CRP-Werte sind in beiden Gruppen mit der Zeit signifikant gefallen (sogenannte Zeiteffekte, siehe oben Punkt 2, $p = 0,00003$). In Gruppe 2 hatten sich die Werte stärker erniedrigt. Es konnte diesbezüglich eine Tendenz von $p = 0,055$ festgestellt werden (sogenannte Verlaufsparellität, siehe oben Punkt 3, Abb. 4-14). Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die Kontrolle der Krankheitsaktivität unter höheren Dosen besser ist.

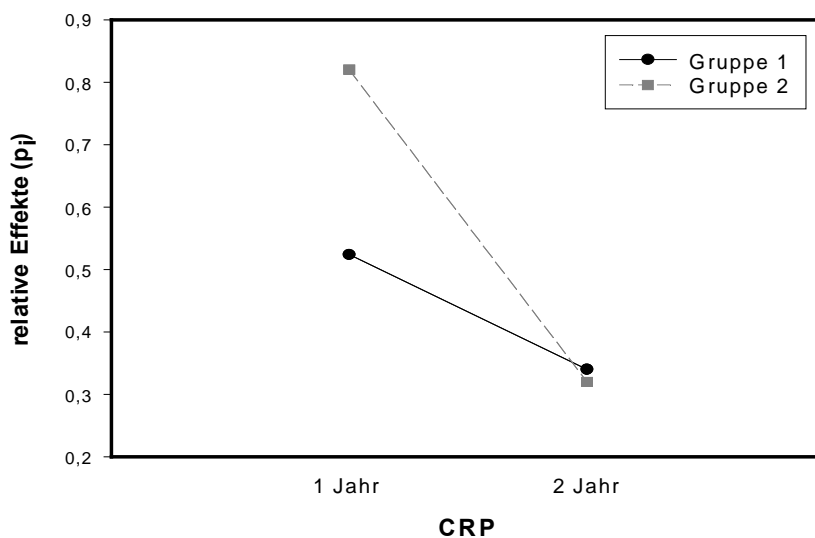


Abbildung 4-14 Relative Effekte für CRP-Werte im Gruppenvergleich im zeitlichen Verlauf.

Für die BSG wurde eine Tendenz gefunden, wonach die Werte in beiden Gruppen innerhalb des Jahres gestiegen sind (sogenannte Zeiteffekte, siehe oben Punkt 2, $p = 0,089$) (Abb. 4-15).

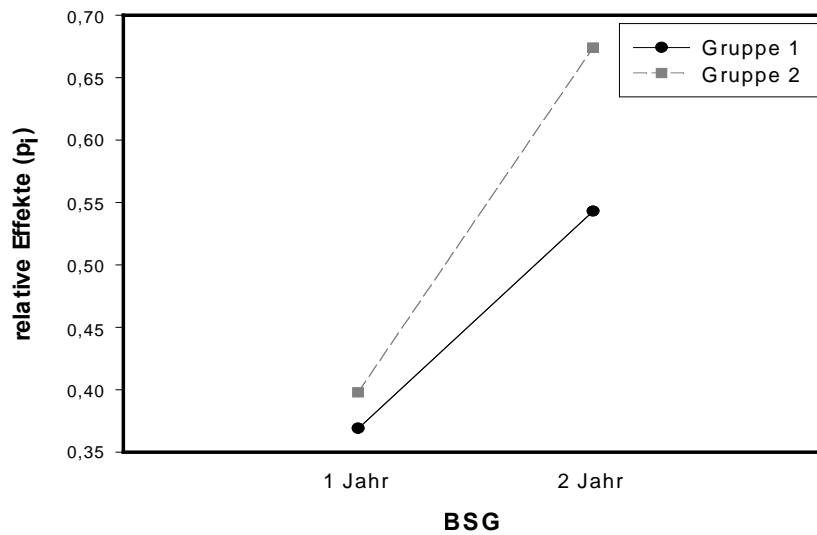


Abbildung 4-15 Relative Effekte für BSG-Werte im Gruppenvergleich im zeitlichen Verlauf.

Alle signifikanten Unterschiede und Tendenzen wurden jedoch nur bei Laborparametern gefunden. Demgegenüber fanden sich keine ähnlichen Befunde bei den klinischen Parametern.

4.2 Experimenteller Teil zum Nachweis von membranständigen

Glucocorticoidrezeptoren

Im zweiten Teil der Arbeit wurden membranständige Glucocorticoidrezeptoren auf Immunzellen aus dem peripheren venösen Blut und aus der Gelenkflüssigkeit von Patienten mit M. Bechterew nachgewiesen.

4.2.1 Ergebnisse zum Nachweis von mGCR auf PBMC bei Patienten mit M. Bechterew im Vergleich zu gesunden Probanden

Es wurde versucht, membranständige Glucocorticoidrezeptoren auf Monozyten, B- und T-Zellen nachzuweisen. Für Monozyten und für B-Zellen haben wir festgestellt, dass ein jeweils höherer Anteil der Zellen bei Patienten mit M. Bechterew im Vergleich zu gesunden Kontrollen mGCR-positiv ist (für Monozyten: $p = 0,017$; für B-Zellen: $p = 0,003$) (Tabelle 4-16). Auf T-Zellen wurden weder bei Gesunden noch bei den untersuchten Patienten mGCR-Rezeptoren auf der Zelloberfläche gefunden, was frühere Beobachtungen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis bzw. bei gesunden Probanden bestätigt.⁸²

Tabelle 4-16 Frequenz mGCR-positiver Zellen bei Monozyten und B-Zellen von gesunden Probanden und i Patienten mit M.Bechterew (n: Anzahl der Messungen).

Zelltyp	Mittelwert \pm SA in %		Median in % (Min.-Max.)	
	gesunde Probanden (n = 11)	M. Bechterew (n = 26)	gesunde Probanden (n = 11)	M. Bechterew (n = 26)
B-Lymphozyten	4,4 \pm 3,55	8,7 \pm 6,32	4,8 (0,2-11,4)	8,1 (0,0-23,6)
Monozyten	4,8 \pm 1,38	12,5 \pm 9,92	3,3 (3,0-7,2)	9,4 (0,3-38,5)

Die Häufigkeit mGCR-positiver Monozyten und B-Zellen korrelierte positiv miteinander (Abb. 4-16).

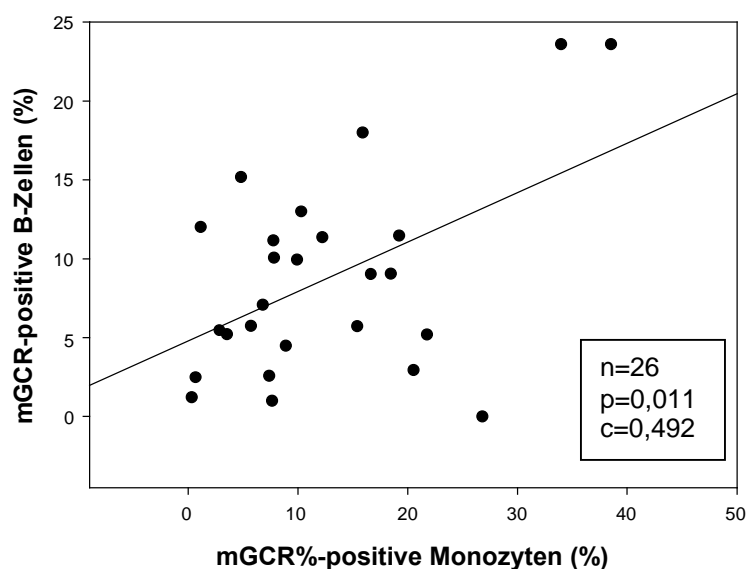


Abbildung 4-16 Positive Korrelation von mGCR-positiven Monozyten und B-Zellen (Spearman-Test).

4.2.2 Einfluss der Krankheitsaktivität auf die Frequenz der mGCR-positiven Zellen

Wir stellten uns die Frage, ob die Frequenz der mGCR-positiven Zellen mit der Krankheitsaktivität korreliert. Dazu wurden der BASDAI, BASDAI 6 (BASDAI in Bezug auf die letzten 6 Wochen), NRS und NRS 6 (NRS in den letzten 6 Wochen) in die Auswertung einbezogen. Zusätzlich wurde die Korrelation der mGCR-Expression mit den systemischen Entzündungsparametern CRP und BSG untersucht. Die Krankheitsaktivität der untersuchten Patienten lag im mittlerem Bereich (Tab. 4-17).

Tabelle 4-17 Krankheitsaktivitätsparameter bei Patienten mit M. Bechterew (26 Messungen).

	Mittelwert	Median (Min.-Max.)
CRP (mg/dl)	1,6±1,53	1,0 (0,1-6,5)
BSG (mm/1.h)	20,4±15,86	12,5 (2-65)
BASDAI	3,3±1,92	2,8 (0,4-7,8)
BASDAI 6	3,3±1,94	2,8 (0,4-7,8)
NRS	3,6±2,31	3,0 (0-8)
NRS 6	3,8±1,99	4,0 (1-7)

Entsprechenden Einzelanalysen ergaben keine Korrelation zwischen der Frequenz mGCR-positiver Monozyten bzw. B-Zellen im Blut und den erhobenen Aktivitätsparametern (Abb. 4-17 und 4-18).

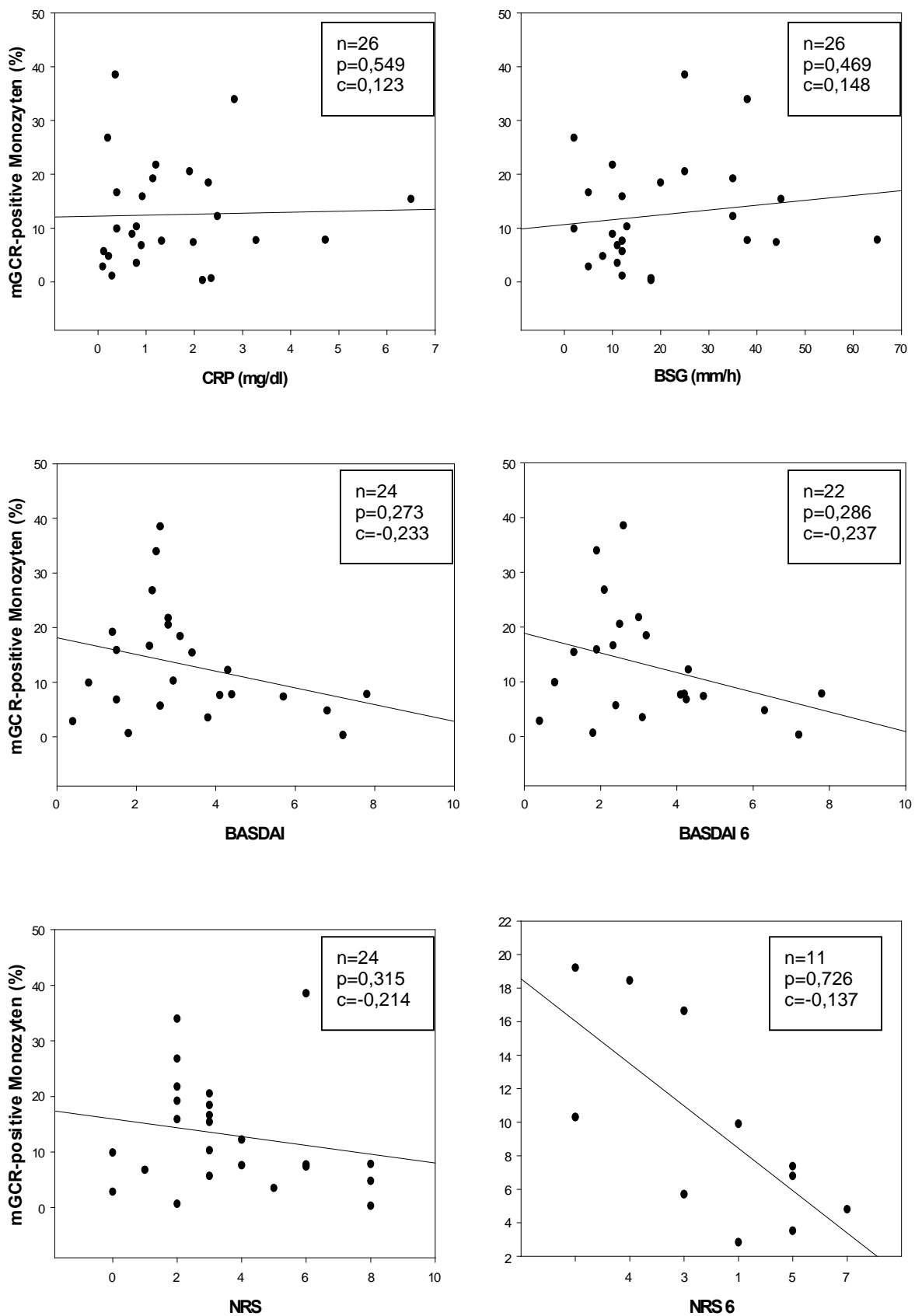


Abbildung 4-17 Korrelation der Krankheitsaktivitätsparameter mit der Frequenz mGCR-positiver Monozyten im peripheren Blut (Spearman-Test).

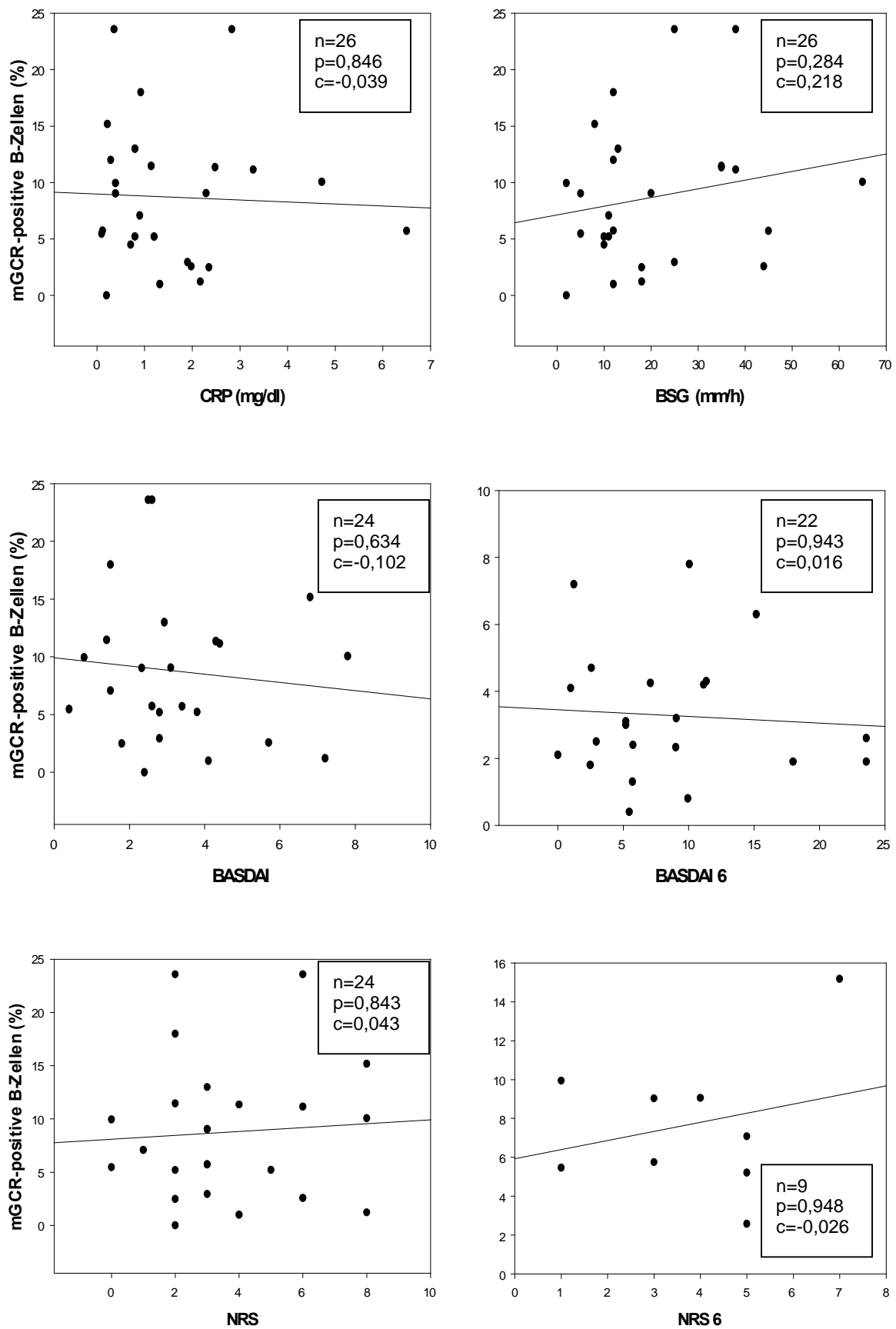


Abbildung 4-18 Korrelation der Krankheitsaktivitätsparameter mit der Frequenz mGCR-positiver B-Zellen im peripheren Blut (Spearman-Test).

Es stellte sich auch die Frage, ob die erhobenen Aktivitätsparametern miteinander korrelieren. Tatsächlich konnte für fast allen erhobenen Aktivitätsparameter eine signifikante positive Korrelation beobachtet werden (Tab. 4-18).

Tabelle 4-18 Korrelation der Aktivitätsparameter untereinander bei unseren M. Bechterew Patienten (p-Werte, c-Werte in Klammern).

	CRP	BSG	BASDAI	BASDAI 6	NRS	NRS 6
CRP	-	<0,001* (0,752)	0,029* (0,489)	0,045* (0,492)	0,174 (0,316)	0,249 (0,429)
BSG	<0,001* (0,752)	-	0,021* (0,513)	0,019* (0,562)	0,026* (0,497)	0,162 (0,509)
BASDAI	0,029* (0,489)	0,021* (0,513)	-	<0,001* (0,890)	<0,001* (0,933)	0,007* (0,821)
BASDAI 6	0,045* (0,492)	0,019* (0,562)	<0,001* (0,890)	-	<0,001* (0,805)	<0,001* (0,940)
NRS	0,174 (0,316)	0,026* (0,497)	<0,001* (0,933)	<0,001* (0,805)	-	0,008* (0,812)
NRS 6	0,249 (0,429)	0,162 (0,509)	0,007* (0,821)	<0,001* (0,940)	0,008* (0,812)	-

* statistisch signifikant ($p < 0,005$)
Spearman-Test

Bei sieben Patienten wurde die Erkrankung anhand eines BASDAI >4 als aktiv eingeschätzt (Abb. 4-19). Es stellte sich die Frage, ob zwischen den Aktivitätsgruppen ein Unterschied in Bezug auf Häufigkeit der mGCR-positiver Zellen bestand.

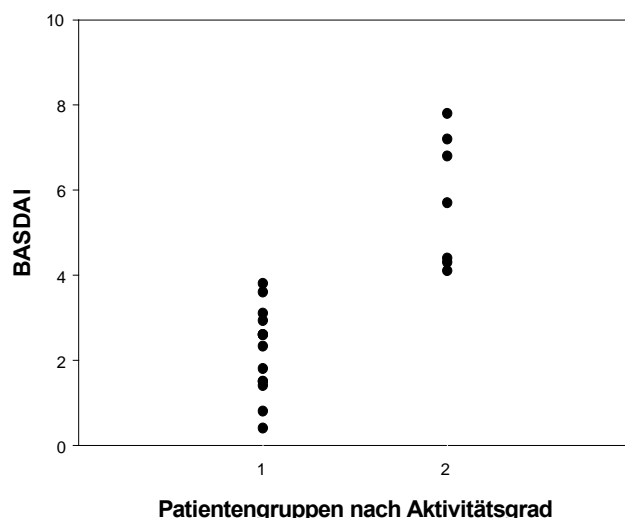


Abbildung 4-19 Aufteilung des Patientenkollektivs in Aktivitätsgruppen nach dem BASDAI (Gruppe 1 BASDAI ≤ 4 und Gruppe 2 BASDAI >4).

In der Gruppe mit den höheren BASDAI-Werten wurden im Vergleich auch erhöhte NRS- ($p = 0,001$) sowie CRP- ($p = 0,02$) und BSG-Werte ($p = 0,04$) beobachtet (Tab. 4-19). Signifikante Gruppenunterschiede bei mGCR-positiven Monozyten und B-Zellen konnten jedoch nicht festgestellt werden. In den jeweiligen Untergruppen konnte auch keine Korrelation zwischen den Aktivitätsparametern und der Häufigkeit mGCR-positiver Zellen festgestellt werden.

Tabelle 4-19 Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit BASDAI ≤ 4 (Gruppe 1) und Patienten mit BASDAI > 4 (Gruppe 2)(Medianwerte).

	Gruppe 1	Gruppe 2	p-Werte
Anzahl der Patienten (n)	14	7	
CRP (mg/dl)	0,8	2,2	0,02**
BSG (mm/1.h)	12	35	0,04**
BASDAI	2,46	5,7	<0,001**
BASDAI 6	2,4 (n = 11)	4,7	0,001**
NRS	2,5 (n = 13)	6	0,001**
NRS 6	3 (n = 7)	6 (n = 2)	0,07*
mGCR-positive B-Zellen	9,4%	7,6%	0,54
mGCR-positive Monozyten	9,0%	10,1%	0,4

Mann-Whitney U Test (** signifikante Korrelation, * Tendenz)

4.2.3 Patienten mit Gelenkbeteiligung

Drei der untersuchten Patienten litten an einer peripheren Gelenkbeteiligung. Da verschiedene Autoren darauf hinweisen, dass es sich bei Patienten mit peripherer Gelenkbeteiligung um eine eigene Entität handeln könnte und dass bei diesen Patienten häufiger eine Erhöhung der systemischen Entzündungsparameter beobachtet wird, führten wir eine Subgruppenanalyse durch. Demnach hatten Patienten mit Gelenkbeteiligung in unseren Studienkollektiv keine erhöhten Krankheitsaktivitätsparameter im Vergleich zu den anderen (Tab. 4-20).

Tabelle 4-20 Krankheitsaktivitätsparameter und mGCR-positive Zellen bei Patienten mit Gelenkbeteiligung (n = 3).

	Mittelwert	Median (Min.-Max.)
CRP (mg/dl)	1,0±0,28	0,9 (0,8-1,3)
BSG (mm/1.h)	11,3±0,58	11,0 (11,0-12,0)
BASDAI	3,1±1,42	3,8 (1,5-4,1)
BASDAI 6	3,8±0,63	4,1 (3,1-4,3)
NRS	3,3±2,08	4,0 (1,0-5,0)
NRS 6	5,0	5,0 (5,0)
mGCR-positive B-Zellen	4,4±3,12 %	5,2 % (1,0-7,1%)
mGCR-positive Monozyten	6,0±2,17 %	6,8 % (3,5-7,6%)

Wir konnten zwar keine Korrelation zwischen den Aktivitätsparametern beobachten (n = 3), jedoch zeigte sich eine starke negative Korrelation zwischen der Häufigkeit mGCR-positiver B-Zellen und dem BASDAI (Abb. 4-20 A) sowie eine positive Korrelation zwischen der Häufigkeit mGCR-positiver Monozyten und dem CRP (Abb. 4-20 B).

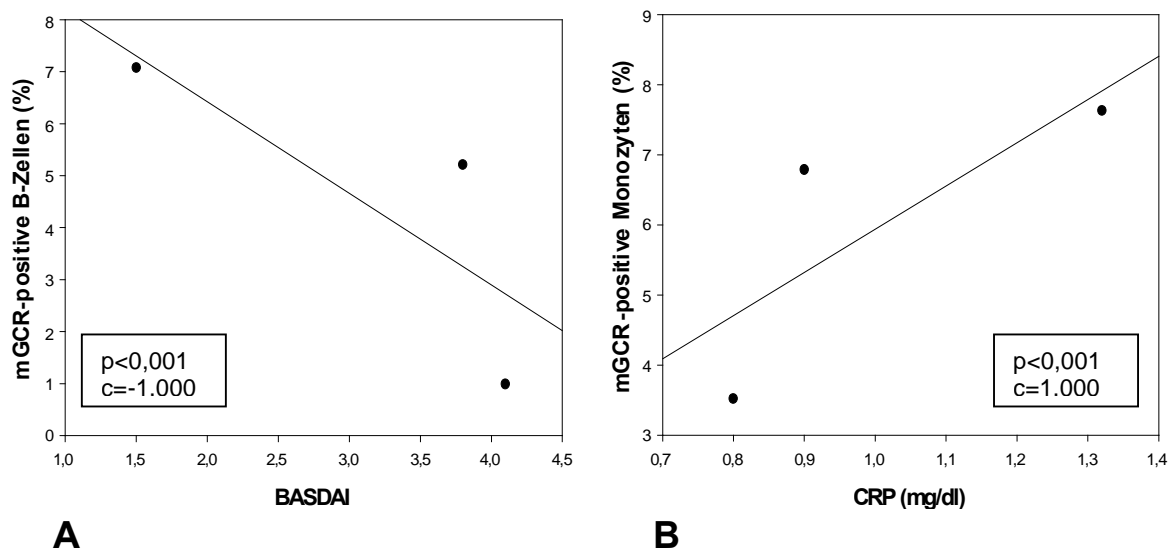


Abbildung 4-20 Korrelation zwischen der Häufigkeit mGCR-positiver B-Zellen und den BASDAI-Werten (A) und der Frequenz mGCR-positiver Monozyten und den CRP-Werten (B) bei drei Patienten mit Gelenkbeteiligung (Spearman-Test).

4.2.4 Therapie mit TNF α -Antagonisten

11 der untersuchten Patienten wurden mit einem TNF α -Antagonisten therapiert. Aufgrund eines möglichen Einflusses der anti-TNF α Therapie, führten wir auch für

diese Patientengruppe eine Subgruppenanalyse durch. Die erhobenen Krankheitsaktivitätsparameter waren bis auf tendenziell höhere CRP-Werte bei Patienten ohne antiTNF-Therapie in beiden Gruppen auf vergleichbarem Niveau (Tab. 4-21).

Tabelle 4-21 Vergleich von Krankheitsaktivitätsparametern und mGCR-positiven Zellen bei Patienten mit/ohne antiTNF α -Therapie.

	mit antiTNF α	ohne antiTNF α	p-Werte
Anzahl der Patienten (n)	11	10	
CRP (mg/dl)	0,8	1,6	0,067
BSG (mm/1.h)	11	15,5	0,128
BASDAI	2,6 (11)	2,9 (9)	0,543
BASDAI 6	3,6 (10)	3,2 (7)	1,000
NRS	4 (11)	3 (9)	0,908
NRS 6	5 (7)	3,5 (2)	0,652
mGCR-positive B-Zellen	7,1% (11)	10,6% (10)	0,324
mGCR-positive Monozyten	7,4% (11)	8,4% (10)	0,778

Mann-Whitney U Test

In beiden Therapiesubgruppen wurde eine mögliche Korrelation von Krankheitsaktivitätsparametern mit der Frequenz der mGCR-positiven Zellen geprüft. In der antiTNF α -Therapiegruppe wurden außer einer negativen Korrelation zwischen den CRP-Werten und der Häufigkeit mGCR-positiver B-Zellen keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Abb. 4-21).

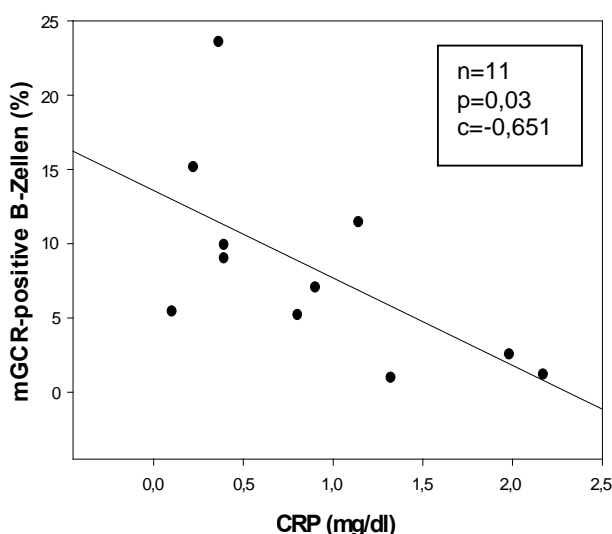


Abbildung 4-21 Korrelation zwischen der Frequenz mGCR-positiver B-Zellen und der CRP-Konzentration bei Patienten mit antiTNF α -Therapie (Spearman-Test).

In der Subgruppe ohne antiTNF α -Therapie wurden keine Korrelationen gefunden. Interessanterweise konnten wir sogar in der Subgruppe mit antiTNF α -Therapie eine

tendenzielle Korrelation von mGCR-positiven B-Zellen und Monozyten beobachten ($p = 0,077$, $c = 0,555$).

4.2.5 Wiederholte Messungen zum Nachweis von mGCR auf PBMC bei M. Bechterew Patienten

Drei männliche Patienten wurden wiederholten Messungen im Verlauf unterzogen. Zwei Patienten wurden zweimal und ein Patient wurde viermal im Verlauf untersucht. Die Frequenz der mGCR-positiven Zellen war unterschiedlich, jedoch wurde auch in diesen Fällen keine Korrelation zwischen dem Anstieg bzw. Abfall der Frequenz mGCR-positiver Monozyten/B-Zellen einerseits und den erhobenen Aktivitätsparametern andererseits gefunden. Zwar erhöhte sich bei einem der gemessenen Patienten mit dem Anstieg der Aktivitätsparameter (CRP, BSG, BASDAI, NRS) auch die Frequenz der mGCR-positiven Monozyten und B-Lymphozyten, aber die Korrelation war statistisch nicht signifikant. Zudem bestätigte sich diese Beobachtung bei den anderen beiden Patienten nicht. In der Abbildung 3-22 sind die Ergebnisse des Patienten dargestellt, der zu insgesamt 4 Zeitpunkten untersucht werden konnte.

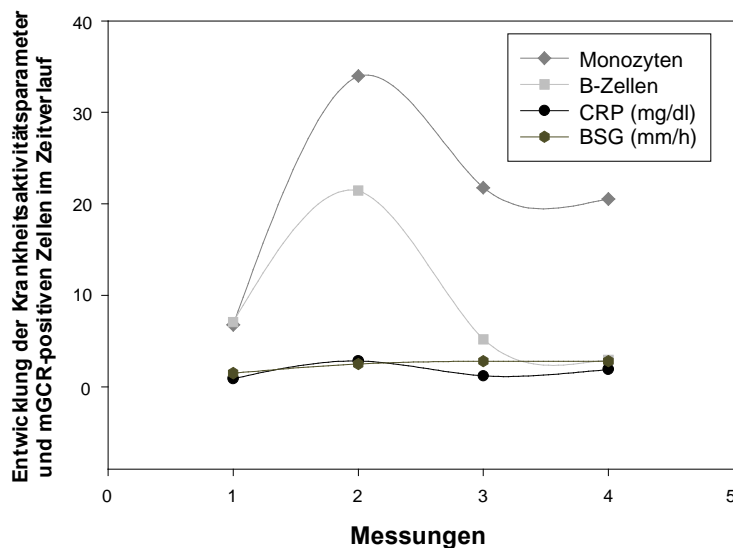


Abbildung 4-22 Beispiel für die Entwicklung der Krankheitsaktivitätsparameter und der mGCR Expression im zeitlichen Verlauf (gleicher Patient, vier Messungen).

4.2.6 Nachweis von mGCR-positiven Zellen im Gelenkpunktat

Bei einem Patienten konnten auch die PBMC aus dem Gelenkpunktat auf ihre mGCR-Positivität untersucht werden. Die Abbildung 4-23 zeigt, dass die Frequenz der mGCR-positiven Monozyten im Gelenk mehr als doppelt so hoch (58,1%) als im peripherem Blut (20,5%) war. Im Falle von B-Zellen lag die Frequenz mGCR-positiver Zellen auf vergleichbarem Niveau (Blut: 2,5%, Gelenkpunktat: 3,9%). Überraschenderweise waren auch erstmals mGCR-positive T-Lymphozyten im Gelenkpunktat nachweisbar (Gelenkpunktat: 18,5%), die sich im Blut bei allen bisherigen Untersuchungen immer als negativ erwiesen hatten.

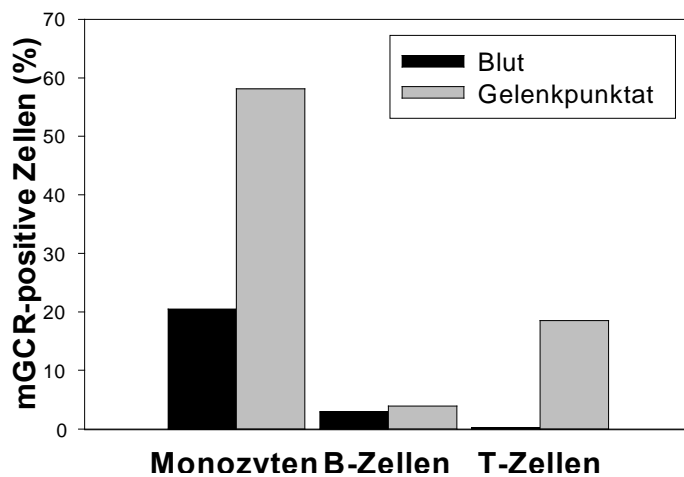


Abbildung 4-23 Vergleich der Anzahl mGCR-positiver Monozyten, B- und T-Zellen aus dem peripheren Blut und aus dem Gelenkpunktat (1. Messung).

Ein Jahr später wurde die Messung wiederholt (Abb. 4-24). Die Anzahl der mGCR-positiven Monozyten war diesmal wieder im Gelenkpunktat (25,5 %) fast dreimal höher als im peripheren Blut (8,9 %). 3,3 % der B-Zellen im peripheren Blut bzw. 7,4% B-Zellen im Gelenkpunktat waren mGCR-positiv. Bei dieser Untersuchung waren im Gegensatz zur ersten Messung nur 1,3% der T-Zellen mGCR-positiv.

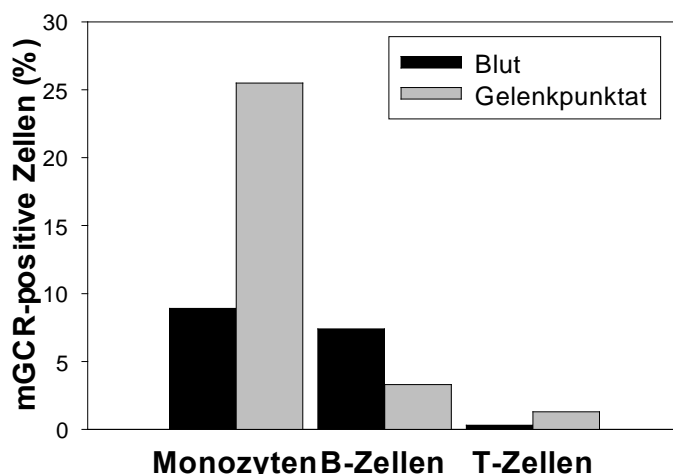


Abbildung 4-24 Vergleich der Anzahl mGCR-positiver Monozyten, B- und T-Zellen aus dem venösen Blut und aus dem Gelenkpunktat (2. Messung).