

Gliederung

1 Einführung	1
1.1 Wirkungen der Glucocorticoide	2
1.1.1 Genomische Effekte	5
1.1.2 Nicht-genomische Effekte	6
1.2 Nebenwirkungen der Glucocorticoide	9
2 Zielsetzung	12
3 Patienten und Methoden	14
3.1 Klinische Studie zur „low-dose“ Therapie mit Glucocorticoiden am Beispiel von Methylprednisolon	14
3.1.1 Methylprednisolon	14
3.1.2 Erfassung der Patientendaten	15
3.1.3 Charakterisierung des Patientenkollektivs	16
3.1.3.1 Querschnittstudie	16
3.1.3.2 Längsschnittstudie	18
3.1.4 Osteoporose als Nebenwirkung der GC-Therapie	19
3.1.4.1 Bestimmung der Knochendichte	20
3.1.4.2 Knochenstoffwechselfparameter	23
3.1.4.3 Osteoporoseschmerzen	27
3.1.5 Andere GC-Nebenwirkungen außer Osteoporose	28
3.1.6 Allgemeine Laborparameter	28
3.1.7 Fragebogen zum Gesundheitszustand	29
3.2 Experimente zum Nachweis von mGCR auf Immunzellen des peripheren Blutes und der Synovialflüssigkeit bei Patienten mit M. Bechterew	31
3.2.1 CCRF-CEM- (CCL 119-) Zelllinie	31
3.2.2 Entnahme und Bearbeitung von PBMC und Synovialflüssigkeit	31
3.2.3 Prinzip der Durchflusszytometrie	32
3.2.4 Konjugation der Antikörper	34
3.2.5 Färbesystem zur Detektion von membranständigen Glucocorticoidrezeptoren und methodische Vorgehensweise	35
3.2.6 Färbung von intrazellulären Glucocorticoidrezeptoren	37
3.2.7 Optimierung der Färbung	37

3.2.8	Morbus Bechterew: Erkrankungsbild und Krankheitsaktivität	37
3.2.9	Charakterisierung der M. Bechterew Patienten und gesunder Probanden	39
3.2.10	Pufferlösungen und Zellkulturmedien	40
3.3	Statistik	40
4	Ergebnisse	42
4.1	Klinische Studie zur „low-dose“ Therapie mit Glucocorticoiden am Beispiel von Methylprednisolon	42
4.1.1	Querschnittstudie	42
4.1.1.1	Ergebnisdarstellung im Dosisgruppenvergleich	42
4.1.1.1.1	Nebenwirkungen der Glucocorticoide im Gruppenvergleich	42
4.1.1.1.1.1	Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen	42
4.1.1.1.1.2	Tendenzielle Unterschiede zwischen den Gruppen	44
4.1.1.1.1.3	Parameter ohne signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich	45
4.1.1.1.2	Krankheitsaktivität und Lebensqualität im Gruppenvergleich	52
4.1.1.1.2.1	Krankheitsaktivitätsparameter	52
4.1.1.1.2.2	Fragebogen zum Gesundheitszustand der Patienten	53
4.1.1.2	Studiengesamtanalyse ohne Berücksichtigung der MP-Dosisuntergruppen	58
4.1.1.2.1	Einfluss der Methylprednisolondosis auf die Häufigkeit der Nebenwirkungen sowie die Lebensqualität bezüglich des gesamten Patientenkollektivs	58
4.1.1.2.2	Zusammenhänge zwischen den erhobenen Nebenwirkungen	59
4.1.1.2.3	Der Einfluss des Alters sowie anderer Medikation außer Methylprednisolon auf das Patientenkollektiv	60
4.1.1.3	Ergebnisdarstellung im Nebenwirkungsvergleich	61
4.1.1.3.1	Nebenwirkungen	61
4.1.1.3.2	Krankheitsaktivitäts- und Lebensqualitätsparameter	65
4.1.2	Längsschnittstudie- wiederholte Untersuchung des Patientenkollektivs nach einem Jahr	66
4.1.2.1	Nebenwirkungen der Glucocorticoide	66
4.1.2.2	Krankheitsaktivität und Lebensqualität	72
4.1.2.3	Auswertung der Längsschnittstudie	72
4.2	Experimenteller Teil zum Nachweis von membranständigen Glucocorticoidrezeptoren	76
4.2.1	Ergebnisse zum Nachweis von mGCR auf PBMC bei M. Bechterew Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden	76
4.2.2	Einfluss der Krankheitsaktivität auf die Frequenz der mGCR-positiven Zellen	77

4.2.3	Patienten mit Gelenkbeteiligung	81
4.2.4	Therapie mit TNF α -Antagonisten	82
4.2.5	Wiederholte Messungen zum Nachweis von mGCR auf PBMC bei M. Bechterew Patienten	84
4.2.6	Nachweis von mGCR-positiven Zellen im Gelenkpunktat	85
5	Diskussion	86
5.1	Studie zum Vergleich von „low-dose“ und „medium-dose“ GC-Therapie am Beispiel von Methylprednisolon	86
5.1.1	Glucocorticoidnebenwirkungen	88
5.1.1.1	Signifikante Unterschiede in der Nebenwirkungsentwicklung bei mit GC behandelten Patienten am Beispiel von Methylprednisolon	88
5.1.1.2	Tendenzielle Unterschiede in der Nebenwirkungsentwicklung bei Patienten mit low- und „medium-dose“ GC-Therapie am Beispiel von Methylprednisolon	94
5.1.1.3	Parameter ohne signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich	101
5.1.2	Krankheitsaktivität und Lebensqualitätbestimmung	116
5.1.3	Wiederholte Untersuchung des Patientenkollektivs nach einem Jahr	119
5.1.3.1	Signifikante und tendenzielle Unterschiede zwischen den Dosisgruppen im Verlauf	120
5.1.3.2	Neuaufreten von Glucocorticoidnebenwirkungen im Zeitverlauf	121
5.1.4	Sensitivität der Patienten für Glucocorticoid-Therapie	121
5.1.5	Cushing-Schwellendosis	124
5.1.6	Zusammenfassung	127
5.2.	Experimenteller Teil zum Nachweis von mGCR auf PBMC	128
5.2.1	mGCR-positive Zellen bei M. Bechterew Patienten	129
5.2.2	Korrelation der Frequenz von mGCR positiven Zellen mit der Krankheitsaktivität bei M.Bechterew	130
5.2.3	Untersuchung des Gelenkpunktats	133
5.2.4	Zusammenfassung	134
6.	Zusammenfassung	135
7.	Literaturverzeichnis	139
8.	Anhang	167