

**Aus der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg
Prof. Dr. Boris Ehrenstein
Rheumatologie**

**Ultraschallbasiertes Dermatoporose-Screening in der
Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen
mit Glucocorticoiden**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Andreas Horn**

2025

Dekan

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter

Prof. Dr. Boris Ehrenstein

2. Berichterstatter

Prof. Dr. Dr. Günther Maderbacher

Tag der mündlichen Prüfung 24. November 2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Kutane Nebenwirkungen von Glucocorticoiden	4
1.2	Dermatoporose	5
1.3	Allgemeine Mechanismen der Dermatoporose	6
1.3.1	Verlust von CD44 und Hyaluronsäure durch Dysfunktion des Hyalurosoms	6
1.3.2	Andere Mechanismen	6
1.4	Weitere Mechanismen der glucocorticoidinduzierten Dermatoporose	7
1.5	Therapieansätze	8
1.6	Bestehende Empfehlungen und Studien zum Screening und Monitoring der Dermatoporose	9
1.7	Ziele dieser Arbeit	9
2	Material und Methoden	11
2.1	Patientenkollektiv	12
2.2	Ultraschall	12
2.3	Inspektion	14
2.4	Fragebogen	14
2.5	Erfassung der hautassoziierten Lebensqualität mittels DLQI	15
2.6	Entwicklung eines Screening-Instruments	16
2.7	Aktenrecherche	16
2.8	Statistik	18
3	Ergebnisse	19
3.1	Studienkollektiv und Häufigkeit potenziell glucocorticoid-induzierter Nebenwirkungen	20

3.2	DLQI und subjektive Hautveränderungen	22
3.3	Vergleich der Messverfahren	23
3.4	Unterschiede der Hautdicke zwischen Patienten- und Kontrollgruppe	24
3.5	Ergebnisse innerhalb der Kohorten	25
3.5.1	Männer unter 70 Jahren	26
3.5.2	Männer ab 70 Jahren	27
3.5.3	Frauen unter 70 Jahren	28
3.5.4	Frauen ab 70 Jahren	29
3.5.5	Gemittelte Cutoff-Werte	30
3.6	Mögliche Screening-Instrumente	31
3.7	Aktenrecherche	32
4	Diskussion	33
4.1	Studienkollektiv und Häufigkeit potenziell glucocorticoid-induzierter Nebenwirkungen	34
4.2	Inspektion, Fragebogen zu Hautveränderungen und DLQI	34
4.3	Ergebnisse der Ultraschallmessungen	35
4.4	Beispielhaftes Screening-Instrument	36
4.5	Ultraschallbasiertes Screening versus andere Screeningmodalitäten	37
4.6	Überlegungen zur Erhebung einer Durchschnittsdosis	38
4.7	Stärken und Schwächen der Studie	39
5	Zusammenfassung	41
A	Inspektionskriterien und verwendete Fragebögen	43
A.1	Inspektionskriterien	44
A.2	Patientenfragebogen	46
A.3	Pythonskript zur Aktenrecherche	49
B	Literaturverzeichnis	57
C	Abkürzungsverzeichnis	65
Danksagung		

Kapitel 1

Einleitung

Seit ihrer Einführung im Jahr 1953 [1] sind die Glucocorticoide wegen ihres schnellen Wirkeintritts und ihres starken immunsupprimierenden Effekts eine beliebte Option in der Therapie vieler Krankheiten. Sie finden breite Anwendung bei rheumatischen Erkrankungen, aber beispielsweise auch bei der Behandlung von Asthma, Gelenkleiden, Hauterkrankungen und Uveitiden, oder in der intensivmedizinischen Therapie.

In ihrer Anwendung gehen Glucocorticoide mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen einher [2, 3, 4, 5, 6]. Dazu zählen unter anderem psychische Veränderungen, Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System (z.B. Hypertonie), muskuloskelettale Veränderungen (z.B. Osteoporose), endokrinologische Störungen (z.B. Hyperglykämie), Gewichtszunahme und die Entwicklung eines cushingoiden Phänotyps, Wachstumsretardierung, eine Suppression der Nebennierenrinde, gastrointestinale Effekte wie die Entwicklung von Stressulzera, okuläre Effekte (Cataractentwicklung, Augeninnendruckanstieg) sowie eine Schwächung des Immunsystems [2]. Einige dieser Komplikationen wie ein erhöhtes Risiko für Frakturen und Osteonekrosen, die Entwicklung eines metabolischen Syndroms, ein erhöhtes Infektionsrisiko, oder die Entwicklung von Prostatakarzinomen treten auch nach dem Absetzen der Therapie mit erhöhter Frequenz auf [7]. Aufgrund dieser Vielzahl an Nebenwirkungen empfehlen die meisten Autoren, die Anwendung von Glucocorticoiden in ihrer Dauer und Dosis möglichst gering zu halten [2, 3, 7, 8, 9].

Trotz ihrer weit verbreiteten Nutzung ist die Toxizität von Glucocorticoiden in den in der Rheumatologie üblichen niedrigen Dosierungen nicht gut erforscht [3]. Diese Arbeit beschäftigt sich mit einer dieser Nebenwirkungen: der glucocorticoidinduzierten Hautatrophie. Neben ihrer kosmetischen Wirkung besteht bei fortgeschrittener Atrophie ein Risiko für schwere Komplikationen wie tiefe dissezierende Hämatome der Haut [10], sodass ein klinisches Monitoring im Kollektiv derer, die über einen längeren Zeitraum hinweg Glucocorticoide einnehmen, sinnvoll erscheint. Dies wird auch von der European League Against Rheumatism empfohlen [9].

1.1 Kutane Nebenwirkungen von Glucocorticoiden

Neben der Atrophie der Haut sind auch weitere kutane Wirkungen von Glucocorticoiden sowohl bei topischer als auch bei systemischer Anwendung bekannt [6, 11, 12]. Hierzu zählen unter anderem die Folgenden:

- Teleangiektasien
- Steroidrosazea

- Steroidakne
- Striae rubrae distensae
- Häufigere Entwicklung von Hämatomen
- Purpura
- Pseudonarben
- Ulzerationen
- Aggravation kutaner Infektionen
- Verzögerte Wundheilung

1.2 Dermatoporose

Kaya et al. haben für die Hautatrophie im Jahr 2007 den Begriff Dermatoporose vorgeschlagen, analog zum Krankheitsbild der Osteoporose. Hierbei unterscheiden sie zwischen einer primären Form, die durch Alterung und UV-Exposition entsteht, sowie einer sekundären iatrogenen Form, die infolge der chronischen Nutzung lokaler und systemischer Glucocorticoide entsteht. Ihr Schweregrad wird anhand der in Tabelle 1.1 beschriebenen vier Stadien eingeteilt [10, 13, 14].

Stadium	Definition
Stadium I	Extreme Atrophie der Haut, senile Purpura und Pseudovernarbung
Stadium II	Zusätzlich lokalisierte Lazerationen der Haut
Stadium III	Größeres Ausmaß und höhere Anzahl an Lazerationen, möglicherweise mit Beteiligung der gesamten Extremität, und verzögerte Wundheilung
Stadium IV	Fortgeschrittene Läsionen, die zu dissezierenden Hämatomen und möglicherweise zu Nekrosen der Haut führen

Tabelle 1.1: Stadien der Dermatoporose, nach [13]

1.3 Allgemeine Mechanismen der Dermatoporose

1.3.1 Verlust von CD44 und Hyaluronsäure durch Dysfunktion des Hyalurosoms

Hyaluronsäure stellt einen wichtigen Baustein der extrazellulären Matrix der Haut dar. Sie hilft, die normale Hydratation und Elastizität der Haut zu erhalten [15]. Kaya et al. konnten 1997 zeigen, dass die selektive Suppression von CD44, einem Rezeptor für Hyaluronsäure, bei Mäusen zu Hautatrophie führt [16]. Auch eine therapeutische Wirkung bei Anwendung von Hyaluronsäure konnte demonstriert werden [17, 18]. UVA- und UVB-Strahlung führen zu einer signifikanten Reduktion im Hyaluronsäuregehalt der Haut sowie in der Expression von CD44 im Mäusemodell [19].

Das Hyalurosom ist ein postulierter Komplex aus verschiedenen Makromolekülen, die im Hyaluronsäuremetabolismus und der intrazellulären Signalgebung involviert sind. Dazu gehören CD44, der heparinbindende epidermale Wachstumsfaktor (HB-EGF) und der HB-EGF-Rezeptor erbB1. Dieser Komplex ist bei der Dermatoporose funktionell defekt [20]. In histologischen Schnitten konnte ein Auftreten von CD44 und der Hyaluronat-Synthase 3 (HAS3) an identischen Stellen beobachtet werden [20], was eine Lokalisation des Hyalurosoms an der Keratinozytenmembran vermuten lässt [21]. Die Expression von CD44, HAS3 und HB-EGF ist in Hautbiopsien von Patienten mit Dermatoporose reduziert [22].

Die topische Anwendung von Clobetasolpropionat bei Mäusen führte zu einem Verlust an epidermale CD44 und Hyaluronsäure; dieser Effekt war durch die simultane Behandlung mit Hyaluronsäure-Fragmenten mittlerer Größe (HAFi) teilweise reversibel. Im in-vitro-Modell konnte bei Keratinozyten ein entsprechender Verlust von Filopodien nach Clobetasolpropionat-Exposition mit Regeneration nach HAFi-Exposition gezeigt werden [23].

1.3.2 Andere Mechanismen

LRIG1 ist ein Regulator des EGF-Signalwegs. Erhöhte EGF-Aktivierung führt zu einer verstärkten Produktion von LRIG1, die wiederum zu einem beschleunigten Abbau des EGF-Rezeptors führt [24]. In der gesunden menschlichen Epidermis finden sich LRIG1-positive Stammzellen bevorzugt in Clustern entlang der Reteleisten [25]. Diese Verteilung ist bei atrophischer Haut aufgehoben; LRIG1-positive Stammzellen zeigen sich hier entlang der gesamten epidermalen Basalmembran

[26]. Bei atrophischer Haut ließ sich eine Herabregulierung des Wnt-Signalwegs zeigen [26]. Ebenso wurde in atrophischer Haut eine verminderte Expression des Orai1-Kalziumkanals nachgewiesen, der im HB-EGF-Signalweg eine Rolle spielt [27].

1.4 Weitere Mechanismen der glucocorticoidinduzierten Dermatoporose

Glucocorticoide wirken in vielerlei Hinsicht katabolisch: Es sind Veränderungen im muskulären Proteinstoffwechsel beschrieben, wobei diese vor allem bei kurzfristiger Therapie auftreten [28, 29]. Ebenso sind Effekte auf die neuronale Plastizität, Erinnerungsbildung, kognitive Fähigkeit und den Knochenstoffwechsel beschrieben [30]. Bezüglich der atrophisierenden Wirkung auf die Haut sind neben der Beeinflussung des Hyalurosoms auch diverse andere intrazelluläre Mechanismen beschrieben:

Die Haut besitzt die Fähigkeit zur vollständigen Synthese von Glucocorticoiden [31]. In diesem Kontext sind die beiden Enzyme 11 β -HSD1 und 11 β -HSD2 relevant, die in der gesunden Haut den Glucocorticoid-Haushalt regulieren [31, 32]. Ihre Expression ist beispielsweise in von Psoriasis betroffener Haut, aber auch in alternder Haut verändert [32, 33].

Glucocorticoide wirken über die verschiedenen Isoformen des Glucocorticoidrezeptors. Wird dieser aktiviert, kommt es zur Einwanderung des aktivierten Rezeptors in den Zellkern, sowie zur Modulation unterschiedlicher Signalwege über Chaperone und Immunophiline [34]. Eine Wirkung der Aktivierung dieses Signalwegs ist die Inhibition der Wundheilung [35, 36].

Der mTOR/Akt-Signalweg scheint im Mechanismus der glucocorticoidinduzierten Hautatrophie eine Rolle zu spielen. Eine Inhibition dieses unter anderem über das Immunophilin FKBP51 regulierten Signalwegs hebt die atrophische Wirkung von Glucocorticoiden auf [37, 38, 39]. REDD1 ist ein Inhibitor des mTOR-Signalwegs; bei weiblichen REDD1-Knockout-Mäusen ließ sich ebenso eine Aufhebung der atrophischen Glucocorticoidwirkung zeigen [40, 41].

Die durch diese Mechanismen vermittelten Wirkungen von Glucocorticoiden auf die zellulären und extrazellulären Strukturen der Haut sind vielfältig. Neben den Effekten auf den Hyaluronsäurestoffwechsel verändert sich bei topischer Applikation die Zusammensetzung der Lipide im Stratum corneum der Haut sowie die Expression von extrazellulären Markern und Enzymen, die in der Lipidsynthese involviert sind [42]. Ebenso kommt es zu einer Reduktion des Gehalts an Kollagen und nicht-kollagenösen Proteinen in der dermalen Matrix [43]. Die Kollagen-

fasern scheinen sich zu reorganisieren und die Zelldichte in der Epidermis scheint zuzunehmen [44]. Insgesamt kommt es jedoch infolge einer inhibierten Proliferation und einer beschleunigten Ausreifung der Keratinozyten zu einer Reduktion der Differenzierung der epidermalen Zellen [45]. Die follikulären epithelialen Stammzellen, die sonst in der Wundheilung eine wichtige Rolle spielen, scheinen durch diese Proliferationshemmung stärker affektiert zu sein. Sie nehmen kaum an der Regeneration nach Beendigung einer Glucocorticoidtherapie teil [46].

In Summe führen diese Wirkungen zu einer Störung der kutanen Schutzfunktion mit erhöhter Permeabilität, wodurch der basale transepidermale Wasser- und Elektrolytverlust zunimmt. Die Lipidsynthese im Stratum corneum als Teil der Homöostase der Hautbarriere spielt hierbei eine wichtige Rolle [31].

Geschlechterunterschiede in der atrophisierenden Wirkung von Glucocorticoiden sind beschrieben worden. Im Mäusemodell zeigte sich eine effektivere Induktion von REDD1 in der Haut von Weibchen. Bei REDD1-Knockoutmäusen zeigte sich bei Weibchen eine signifikante Protektion gegen die Hautatrophie, bei Männchen jedoch nicht [41]. Diese Geschlechterunterschiede sind derzeit noch nicht vollständig erforscht. Im Tiermodell sind deutliche Unterschiede in der glucocorticoidregulierten Genexpression im Lebergewebe beschrieben, ebenso scheint die antiinflammatorische Wirkung bei weiblichen Ratten abgeschwächt zu sein [47].

1.5 Therapieansätze

Eine topische Applikation von Hyaluronsäure-Fragmenten mittlerer Größe (HAFi) führte sowohl im Mäusemodell als auch bei Versuchspersonen mit primärer oder glucocorticoidinduzierter Hautatrophie zu einer Proliferation der atrophischen Haut. Bei den Versuchspersonen kam es durch die Therapie auch klinisch zu einer Besserung [17]. Ein synergistischer Effekt mit Retinaldehyd konnte nachgewiesen werden [18, 20].

Ebenso zeigte die topische Anwendung von humanem EGF bei seniler Purpura Erfolge; die Hautdicke nahm unter der Therapie zu, während die Anzahl an Läsionen abnahm [48].

Auch PI3K-Inhibitoren stellen einen Ansatz für die Forschung dar. Diese hauptsächlich im Rahmen der Krebstherapie erforschten Präparate wirken im Mäusemodell mittels Inhibition des mTOR/Akt-Signalwegs antiatrophisch, ohne dabei die antiinflammatorische Wirkung der Glucocorticoide zu hemmen [37]. Die Entwicklung von REDD1-Inhibitoren wäre eine weitere Möglichkeit, um insbesondere bei Frauen diesen Signalweg zu beeinflussen [40, 41].

Insgesamt bleibt die Therapie der Dermatoporose derzeit weiterhin noch Gegenstand der Forschung. Eine definitive Modalität hat sich noch nicht etabliert.

1.6 Bestehende Empfehlungen und Studien zum Screening und Monitoring der Dermatoporose

Die European League Against Rheumatism (EULAR) hat im Jahr 2013 evidenz- und konsensusbasierte Empfehlungen zum Management von mittel- und hochdosierter Glucocorticoidtherapie von rheumatischen Erkrankungen publiziert [9]. Zum Monitoring bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist hierin Folgendes enthalten:

*All patients should have appropriate monitoring for clinically significant AEs.
The treating physician should be aware of the possible occurrence of diabetes,
hypertension, weight gain, infections, osteoporotic fractures, osteonecrosis, myopathy,
eye problems, skin problems and neuropsychological AEs*

Weiterhin wird auch empfohlen, die Prävention und Versorgung von Verletzungen mit den Patienten zu diskutieren, da Hautatrophie und Immunschwäche Risikofaktoren für Wundinfektionen darstellen [9].

Fragebogenbasiertes Screening zur Dermatoporose wurde bereits von Saurat et al. untersucht [14]. 2017 veröffentlichten sie den IDA-Fragebogen (Index Dermatoporosis Assessment), bei dem anhand von 20 Fragen festgestellt wird, ob das Vorliegen einer Dermatoporose bei dem jeweiligen Probanden wahrscheinlich ist oder nicht.

Zum Zeitpunkt der Abfassung dieser Arbeit existieren soweit es uns bekannt ist jedoch keine Empfehlungen der rheumatologischen Fachgesellschaften zum systematischen Screening auf kutane Komplikationen der Glucocorticoidtherapie.

1.7 Ziele dieser Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit soll das apparative Dermatoporose-Screening mittels hochauflösendem Ultraschall untersucht werden. Diese in der Rheumatologie gut verfügbare diagnostische Modalität wurde schon oft zur Erforschung der Hautatrophie bei der Anwendung von topisch applizierten Glucocorticoiden verwendet [49]. Die Methode ermöglicht eine präzise, nichtinvasive Messung

der Hautdicke in vivo. Im Rahmen einer Kohortenstudie vergleichen wir die Dicke der Haut von Patienten mit einer klinisch manifesten steroidinduzierten Dermatoporose mit gleichaltrigen Kontrollpersonen, die bisher noch nie oder nur über einen kurzen Zeitraum eine Steroidtherapie bekommen hatten.

Wir entschlossen uns dazu, unsere Hautdickemessungen ohne Vorlauf durch eine Gelschicht durchzuführen. Weiterhin erhoben wir Daten mittels einer strukturierten Inspektion anhand standardisierter Kriterien, sowie mittels eines Fragebogens, in dessen Rahmen auch der dermatologische Lebensqualitätsindex DLQI erhoben wurde.

In einem explorativen Ansatz soll so anhand der folgenden vier Fragen ein Ausgangspunkt für die genauere Erforschung der glucocorticoidinduzierten Dermatoporose durch die sonographische Untersuchung der Haut geschaffen werden:

1. Wie gut korrelieren die Ergebnisse von Messungen der Hautdicke mit einer Vorlaufstrecke durch eine Gelschicht mit solchen ohne Vorlauf?
2. Ist die Hautdicke bei Patienten mit glucocorticoidinduzierter Dermatoporose messbar dünner als in einer alters- und geschlechtsadjustierten Kontrollgruppe?
3. Was könnten sinnvolle Cutoff-Werte sein, um ein ultraschallbasiertes Screening-Instrument für die Dermatoporose zu entwickeln?
4. Wie könnte ein solches Screening-Instrument aussehen?

Zwar sind das Ausmaß der Hautatrophie bei topischer Anwendung [49] und die Häufigkeit von Hautatrophie bei systemischer Einnahme von Glucocorticoiden [3] bereits in vorherigen Studien erforscht worden; nach unserem Wissen ist diese Arbeit jedoch die erste, die die Hautatrophie bei Patienten nach systemischer Einnahme von Glucocorticoiden quantitativ untersucht.

Neben den die Hautatrophie betreffenden Aspekten soll zusätzlich die Erfassung der kumulativen Dosis bei der Einnahme von Glucocorticoiden in der Patientengruppe mittels Fragebogen und Aktenrecherche quantifiziert und verglichen werden.

Kapitel 2

Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv für die vorliegende Arbeit wurde aus dem Asklepios Klinikum Bad Abbach rekrutiert. In diesem Fachkrankenhaus für Orthopädie und Rheumatologie werden durch die rheumatologische Klinik unter der Leitung von Prof. Dr. med. Martin Fleck jährlich ca. 2000 Patienten stationär in 70 Betten und mehr als 3000 Patienten ambulant betreut. Das Krankenhaus kooperiert eng mit dem Universitätsklinikum Regensburg und sein Einzugsbereich reicht weit über den Regensburger Raum hinaus.

Eingeschlossen in die Studie wurden ambulant und stationär behandelte Patienten, die an einer rheumatischen Erkrankung leiden, über mindestens sechs Monate Glucocorticoide eingenommen haben, und bei denen in der systematischen Inspektion zum Untersuchungszeitpunkt eine mittelschwere bis schwere Pergamenthaut vorlag.

Als Kontrollgruppe wurden Begleitpersonen von Patienten aus der Ambulanz und der zentralen Patientenaufnahme der Rheumatologie sowie Begleitpersonen und Patienten aus der zentralen Patientenaufnahme der Orthopädie rekrutiert. Die Auswahl der Kontrollpersonen erfolgte hier soweit möglich entsprechend dem Lebensjahrzehnt und Geschlecht der Probanden in der Patientengruppe. Kontrollpersonen durften noch nie längerfristig Glucocorticoide eingenommen haben. Einzelne intraartikuläre Injektionen sowie eine systemische Einnahme über weniger als einen Monat in der Vorgeschichte galten jedoch nicht als Ausschlusskriterium.

2.2 Ultraschall

Die Messung der Hautdicke mittels hochauflösendem Ultraschall wurde erstmalig bereits 1979 beschrieben [50]. Sie ist in dermatologischen Zentren bei entsprechenden klinischen Fragestellungen etabliert [51] und wurde schon oft verwendet, um die Wirkung topischer Glucocorticoide auf die Hautdicke zu quantifizieren [49].

Für diese Studie wurde je ein B-Bild an beiden Handrücken (jeweils längs über dem Os metacarpale III), Unterarmen (palmar 5cm distal der Cubitallinie) und Fußrücken (längs über dem Os metatarsale II) der Probanden aufgenommen. Ein Grund für die Auswahl dieser Messstellen war ihre mit geringem Aufwand verbundene Erreichbarkeit. Weiterhin wird die Haut an den verschiedenen Messstellen unterschiedlich stark beansprucht. Gerade an den Händen haben Veränderungen eine deutliche Auswirkung auf den Alltag der Patienten, da die Haut dort einer starken mechanischen Belastung ausgesetzt ist. Auf den Aufnahmen wurde dann an drei

repräsentativen Stellen mit guter Abgrenzbarkeit von Dermis und Subcutis die Hautdicke in Millimetern gemessen (Auflösung: 0,03mm). Beispielhaft ist in Abbildung 2.1 eine Messung am linken Unterarm gezeigt.

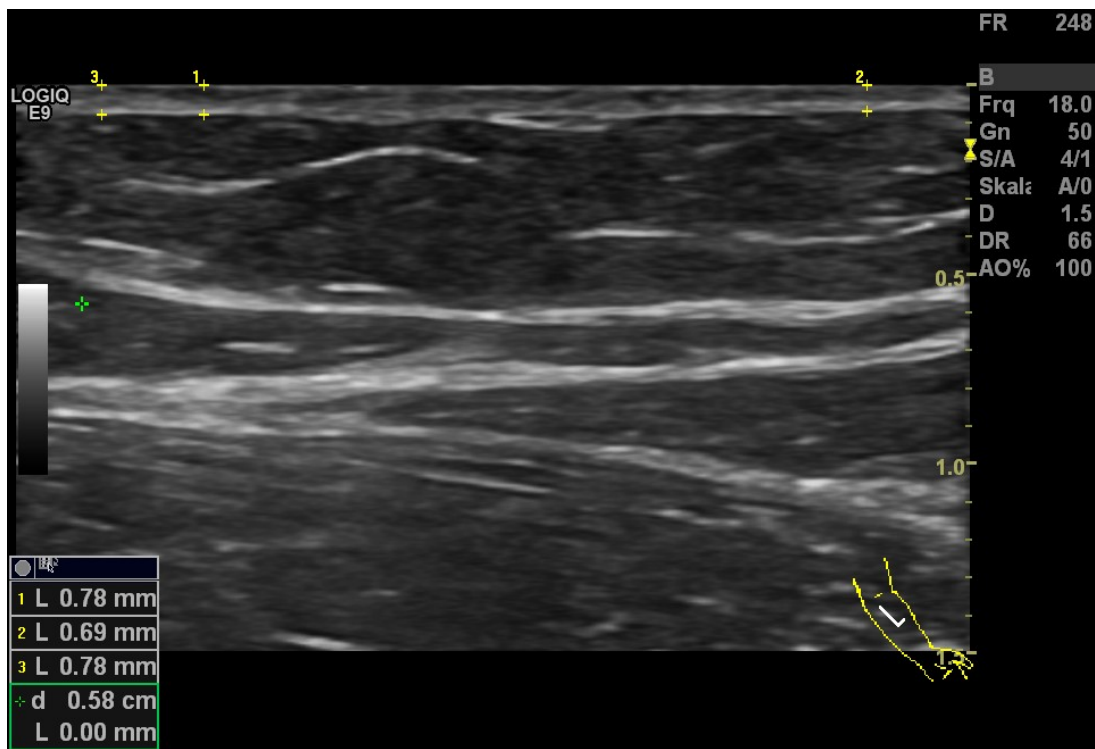


Abbildung 2.1: Ultraschallbild am linken Unterarm mit gemessenen Dickewerten

Die Messstellen (Hand, Unterarm, Fuß) sind in den nachfolgenden Ausführungen immer nach dem Schema „Messstelle + Seite“ abgekürzt. HR entspricht also „Hand rechts“, UL entspricht „Unterarm links“ et cetera.

Aus den so erhobenen Messwerten wurden nach Alter und Geschlecht gegliedert pro Messstelle Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) generiert. Es wurde zur Evaluation möglicher Cutoff-Werte jeweils der Youden-Index für die verschiedenen Messwerte berechnet [52], wobei jeweils die Werte mit dem höchsten Youden-Index für die weitere Auswertung verwendet wurden. Falls es mehrere Werte mit identischem Youden-Index gab, wurde jeweils der mit der höchsten Sensitivität ausgewählt.

Das verwendete Ultraschallgerät war ein General Electric Logiq E9 mit einer 18-MHz-Linearsonde (General Electric L8-18i) und der Softwareversion R3.1.2.

In der bestehenden Literatur wurden sonographische Messungen der Hautdicke üblicherweise mit einem Vorlauf durch eine Gelschicht durchgeführt. Dies ist nötig, da viele Ultraschallgeräte eine gute Auflösung erst mit etwas Abstand zum Schallkopf erreichen.

In einer Pilotphase wurden 20 Probanden sowohl mit einer mehrere Millimeter dicken Gelschicht als Vorlaufstrecke als auch ohne Gelschicht untersucht. Die restlichen Probanden wurden bei der initial demonstrierten guten Übereinstimmung der beiden Messmethoden dann nur noch ohne Vorlaufstrecke untersucht.

2.3 Inspektion

Die Patienten wurden einer systematischen Inspektion bezüglich der folgenden Kriterien unterzogen: Pergamenthaut, Einblutungen, Dehnungsstreifen, Steroidakne, Mondgesicht und Stiernacken. Die Einteilung erfolgte bei der Pergamenthaut in die ordinalen Kategorien „keine“, „schwach“, „mittel“ und „stark“ und bei den anderen Kriterien in die Kategorien „keine“, „schwach“ und „stark“. Eine Definition dieser Kategorien befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

2.4 Fragebogen

Der Patientenfragebogen diente der Erfassung der eingenommenen Glucocorticoidmenge, des Ausmaßes der Hautatrophie, des Vorhandenseins anderer Nebenwirkungen und der Lebensqualität. Die Patienten wurden über die Dauer ihrer Glucocorticoideinnahme sowie über die durchschnittliche Dosis in der letzten Woche, im letzten Monat, im letzten Jahr und über die gesamte Therapiedauer hinweg befragt.

Der nächste Fragebogenabschnitt beschäftigte sich mit Veränderungen der Haut: War diese subjektiv anders oder verletzlicher als vor dem Therapiebeginn mit Corticosteroiden? Kam es zu häufigeren oder größeren Blutergüssen? War es jemals zum Ein- oder Abreißen der Haut beim Entfernen eines Pflasters gekommen? Zusätzlich wurde die Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten erfasst.

Des Weiteren wurde das Vorliegen potenzieller Nebenwirkungen von Glucocorticoiden abgefragt. Diese waren Diabetes, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Stammfettsucht, Osteoporose, Katarakt, Glaukom, und zum Zweck der Erfassung einer möglichen Immunschwäche eine Häufung von grippalen Infekten (mehr als drei Erkältungen pro Winter), eine stationäre Behandlung wegen einer Infektion und eine Intensivbehandlung wegen einer Infektion. Um die Genauigkeit der diesbezüglich erfassten Daten zu verbessern, wurden die Angaben aus dem Fragebogen in der Patientengruppe durch die Nebendiagnosen der ausgewerteten Arztbriefe

ergänzt.

Schließlich wurde erhoben, ob die Patienten an einer anderen chronischen Hauterkrankung leiden. Eine Kopie des verwendeten Fragebogens befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

2.5 Erfassung der hautassoziierten Lebensqualität mittels DLQI

Um die Lebensqualität der Patienten in Bezug auf ihre Haut zu charakterisieren, wurde der Dermatologische Lebensqualitätsindex (DLQI) verwendet. Er ist seit 1994 im Einsatz und wurde bereits in einer Vielzahl von wissenschaftlichen Arbeiten verwendet. Wir haben die validierte deutsche Version des Fragebogens verwendet.

In zehn Fragen werden die Einflüsse von Pathologien der Haut auf verschiedene Bereiche des Lebens über die vergangenen sieben Tage erfragt. Die Fragen decken Symptome und Gefühle der Patienten, ihre Alltags- und Freizeitaktivitäten, Arbeit beziehungsweise Schule, persönliche Beziehungen und die Behandlung ihrer Haut ab. Jede dieser Fragen kann mit „sehr“, „ziemlich“, „ein bisschen“ oder „überhaupt nicht“ beantwortet werden. Zudem kann man bei den Fragen 3-10 auch mit „Frage betrifft mich nicht“ antworten. Die Ergebnisse werden danach einer Punkteskala von 0-3 zugeordnet, wobei eine höhere Punktzahl einer stärkeren Einschränkung der Lebensqualität entspricht [53]. Die Summe dieser Punkte wird dann zusammengezählt und entsprechend der Skala in Tabelle 2.1 eingestuft [54, 55].

Punktzahl	Ergebnis
0-1	no effect at all on patient's life
2-5	small effect on patient's life
6-10	moderate effect on patient's life
11-20	very large effect on patient's life
21-30	extremely large effect on patient's life

Tabelle 2.1: Skala zur Interpretation des DLQI

2.6 Entwicklung eines Screening-Instruments

Anhand der aus den ROC-Kurven abgeleiteten Cutoff-Werte wurden nun verschiedene Kombinationen von Messstellen definiert, die als mögliche Screening-Instrumente in Frage kommen. Diese waren:

- Linke Seite (HL, UL, FL)
- Beide Arme (HL, HR, UL, UR)
- Linker Arm (HL, UL)
- Beide Hände (HL, HR)
- Beide Unterarme (UL, UR)
- Beide Füße (FL, FR)

Eine Evaluation der verschiedenen Kombinationen erfolgte bezüglich Sensitivität, Spezifität und Einfachheit der Durchführung der Messungen.

2.7 Aktenrecherche

Aus den Patientenakten wurden anhand der vorliegenden Arztbriefe die verordneten Glucocorticoiden erfasst. Die verordneten Medikamente umfassten Prednisolon und Methylprednisolon. In den ausgewerteten Briefen waren Ausschleichschemata für diese meist ähnlich dem folgenden Beispiel angegeben:

(Brief vom 12.07.2016)

Prednisolon: 50mg, wöchentlich um 10mg reduzieren bis auf 30mg, dann wöchentlich um 5mg reduzieren bis auf 10mg, dann alle 2 Wochen um 2,5mg reduzieren bis zum Ausschleichen.

(Brief vom 01.09.2016)

Prednisolon: 15mg

(Brief vom 01.12.2016)

(...)

Diese Angaben wurden entsprechend dem in Tabelle 2.2 dargestellten Schema erfasst. Wenn Patienten Methylprednisolon einnahmen, wurde die Dosis entsprechend der in der Literatur üblichen relativen Wirksamkeiten mit dem Faktor 1,25 multipliziert, sodass die Werte aus dieser Recherche als mg Prednisolonäquivalent zu behandeln sind [56].

Datum	12.07.2016	01.09.2016
Dosis	50	15
Delta 1	10	
pro Tage 1	7	
Zieldosis 1	30	
Delta 2	5	
pro Tage 2	7	
Zieldosis 2	10	
Delta 3	2,5	
pro Tage 3	14	
Zieldosis 3	0	

Tabelle 2.2: Beispieldaten für die Aktenauswertung

Für jeden Tag im vom jeweiligen Arztbrief abgedeckten Zeitraum (dieser wurde definiert als 180 Tage oder bis zum Datum des nächsten Arztbriefs, falls dieses innerhalb der 180 Tage liegt) wurde daraufhin eine Tagesdosis errechnet, aus denen dann Kumulativ- und Durchschnittsdosis für den Zeitraum kalkuliert wurden. Weiterhin wurde erfasst, an wie vielen der erfassten Tage die Tagesdosis 0mg betrug. Dies ergab bei dem Beispiel die in Tabelle 2.3 stehenden Ergebnisse.

Datum	12.07.2016	01.09.2016
vom Brief abgedeckte Tage	51	91
Kumulativdosis [mg]	1350	1365
Durchschnittsdosis [mg]	26,4705882	15
Davon 0mg/d	0	0

Tabelle 2.3: Ausgabe des Pythonskripts

Aus diesen Daten wurden für jeden Patienten die Anzahl an Tagen seit dem ersten Arztbrief, die Anzahl der von Arztbriefen abgedeckten Tage, die Kumulativdosis sowie die gesamte

Durchschnittsdosis errechnet.

Diese Daten konnten dann mit dem im Fragebogen angegebenen Zeitraum der Einnahme von Glucocorticoiden abgeglichen werden. Als Einschlusskriterium für die diesbezüglichen Auswertungen definierten wir eine Abdeckung von 50% des dort angegebenen Einnahmezeitraums durch die ausgewerteten Briefe.

2.8 Statistik

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde IBM SPSS Version 25 verwendet. Die Auswertung der Aktenrecherche erfolgte mittels Microsoft Excel und einem selbst in Python entwickeltem Script. Der Quellcode hierfür befindet sich im Anhang der Arbeit.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv und Häufigkeit potenziell glucocorticoid-induzierter Nebenwirkungen

Das Kollektiv für die Studie bestand aus 106 Probanden; davon waren jeweils 53 in der Patienten- beziehungsweise in der Kontrollgruppe. Die folgenden Analysen wurden soweit nicht anders vermerkt immer am gesamten Kollektiv vorgenommen. Eine demographische Übersicht findet sich in Tabelle 3.1. Die Häufigkeiten potenziell glucocorticoid-induzierter Nebenwirkungen in beiden Gruppen sind in Tabelle 3.2 angegeben.

Attribut	Patienten	Kontrolle
Anzahl	53	53
Davon Frauen	33	32
Durchschnittsalter ($\pm$ SD)	66,38 ($\pm$ 10,02)	65,89 ($\pm$ 11,29)
Davon stationär	49	-
BMI		(1 fehlend)
<25	24	18
25-29,9	18	20
$\geq$ 30	11	14

Tabelle 3.1: Demographische Informationen

Bei der Inspektion wurden für jeweils einen Patienten und eine Kontrollperson keine Daten erhoben, dementsprechend gilt hier jeweils N=52. 33 Patienten hatten inspektorisch eine mittelstarke, 19 Patienten eine starke Pergamenthaut. In der Kontrollgruppe fand sich bei 19 Personen eine leichte und bei 3 Personen eine mittelstarke Pergamenthaut. Eine Auflistung der weiteren Inspektionsparameter erfolgt in Tabelle 3.3.

Nebenwirkung	Patienten	Kontrolle
Diabetes	9	4
Hypertension	40	21
Fettstoffwechselstörung	20	9
Stammfettsucht	14**	0
Osteoporose	31	4
Katarakt	16	4
Glaukom	2*	1
Häufige grippale Infekte	17	1*
Schwere Infektion	15	2
Lebensbedrohliche Infektion	8	0

Tabelle 3.2: Häufigkeiten potenziell glucocorticoid-induzierter Nebenwirkungen (*1 fehlend, **2 fehlend)

Inspektionskriterium	Patienten		Kontrolle	
	leicht	schwer	leicht	schwer
Einblutungen	16	12	4	0
Dehnungsstreifen	2	6	6	3
Steroidakne	0	0	0	0
Mondgesicht	5	6	0	0
Stiernacken	8	4	2	0

Tabelle 3.3: Häufigkeiten der inspektorischen Veränderungen, Jeweils N=52

3.2 DLQI und subjektive Hautveränderungen

Bezüglich des DLQI-Scores fanden sich in der Patientengruppe höhere Werte als in der Kontrollgruppe (Tab. 3.4). Zwei Personen aus der Kontrollgruppe litten an Hauterkrankungen (jeweils einmal Psoriasis und Gürtelrose), in der Patientengruppe waren es 11 (vier mit Psoriasis, je zwei mit Neurodermitis und Sonnenallergie, und je eine mit Dermatomyositis, Lupus erythematodes und Rosazea).

DLQI-Score	Patienten	Kontrolle
0-1 = no effect at all on patient's life	27	48
2-5 = small effect on patient's life	17	4
6-10 = moderate effect on patient's life	5	1
11-20 = very large effect on patient's life	3	0
21-30 = extremely large effect on patient's life	1	0

Tabelle 3.4: DLQI-Ergebnisse

Eine Mehrheit der Patientengruppe klagte über veränderte und verletzlichere Haut. Auch häufigere und größere Einblutungen im Vergleich zu der Zeit vor Therapiebeginn traten in einer Mehrheit der Fälle auf. Hier wurden Patienten ausgeschlossen, die zum Zeitpunkt der Befragung blutverdünnende Medikamente einnahmen. Eine Übersicht ist in Tabelle 3.5 dargestellt. Weiterhin berichteten 14 Patienten, dass ihnen beim Entfernen eines Pflasters schon einmal die Haut eingerissen sei. In der Kontrollgruppe war dies bei einer Person der Fall.

Veränderung	Nein	Ein Bisschen	Ja
Haut verändert	12	9	32
Haut verletzlicher	13	11	29
Häufigere Einblutungen (N=34)	8	6	20
Großflächigere Einblutungen (N=34)	11	10	13

Tabelle 3.5: Häufigkeiten von Hautveränderungen

3.3 Vergleich der Messverfahren

Die Gruppe, bei der die Messverfahren mit und ohne Gelschicht verglichen wurden, bestand aus 18 Patienten und 2 Kontrollpersonen. 5 der Patienten nahmen seit weniger als einem halben Jahr Glucocorticoide ein oder hatten inspektorisch lediglich eine leichte Pergamenthaut. Ihre Datensätze wurden somit nicht in die anderen Auswertungen eingeschlossen.

Innerhalb des Vergleichskollektivs (N=20) ergaben sich zwischen den Messmethoden Korrelationen zwischen 0,697 und 0,870 (Durchschnitt: 0,772) mit einem mittleren Unterschied zwischen den Messungen mit und ohne Gelschicht von 0,206mm (SD: $\pm 0,064$ mm). Das Signifikanzniveau der Korrelationen lag in allen Fällen bei $p < 0,001$ (Tab. 3.6).

Messstelle	Mit Gel ($\pm$ SD)	Ohne Gel ($\pm$ SD)	Mittleres Δ ($\pm$ SD)	Korrelation nach Pearson
HL	0,985 ($\pm 0,134$)	0,752 ($\pm 0,127$)	0,097 ($\pm 0,105$)	0,743
HR	1,010 ($\pm 0,115$)	0,727 ($\pm 0,115$)	0,283 ($\pm 0,083$)	0,697
UL	1,137 ($\pm 0,152$)	0,965 ($\pm 0,159$)	0,172 ($\pm 0,107$)	0,870
UR	1,113 ($\pm 0,205$)	1,017 ($\pm 0,208$)	0,234 ($\pm 0,102$)	0,764
FL	1,091 ($\pm 0,159$)	0,872 ($\pm 0,169$)	0,219 ($\pm 0,102$)	0,749
FR	1,100 ($\pm 0,185$)	0,870 ($\pm 0,189$)	0,230 ($\pm 0,133$)	0,810

Tabelle 3.6: Vergleich der Mittelwerte der Messungen mit unterschiedlichen Messverfahren; Messwerte jeweils in mm

3.4 Unterschiede der Hautdicke zwischen Patienten- und Kontrollgruppe

Die von uns vermessenen Patienten hatten im Durchschnitt eine dünnere Haut als die Kontrollpersonen (Tab. 3.7). Der Unterschied ist für alle Messstellen signifikant und variiert von 0,111mm bis 0,190mm (Durchschnitt: 0,158mm). Über alle Messstellen hinweg entspricht dies einer durchschnittlichen Ausdünnung von 17,13%. Zur Auswertung wurde unabhängig von der Gleichheit der Varianzen der beiden Stichproben der Welch-Test verwendet, entsprechend einer Empfehlung von Rasch et al. [57].

Messstelle	Patienten ($\pm$ SD)	Kontrolle ($\pm$ SD)	Mittleres Δ ($\pm$ SD)	Welch-Test
HL	0,665 ($\pm$ 0,126)	0,815 ($\pm$ 0,175)	0,151 ($\pm$ 0,030)	t(94,682)=5,086; p < 0,001
HR	0,665 ($\pm$ 0,132)	0,826 ($\pm$ 0,192)	0,161 ($\pm$ 0,031)	t(92,118)=5,041; p < 0,001
UL	0,840 ($\pm$ 0,143)	1,000 ($\pm$ 0,198)	0,159 ($\pm$ 0,034)	t(94,560)=4,752; p < 0,001
UR	0,889 ($\pm$ 0,177)	1,000 ($\pm$ 0,229)	0,111 ($\pm$ 0,040)	t(97,736)=2,805; p = 0,006
FL	0,744 ($\pm$ 0,167)	0,934 ($\pm$ 0,163)	0,190 ($\pm$ 0,032)	t(103,936)=5,910; p < 0,001
FR	0,770 ($\pm$ 0,175)	0,943 ($\pm$ 0,168)	0,173 ($\pm$ 0,033)	t(103,823)=5,185; p < 0,001

Tabelle 3.7: Unterschiede der Hautdicke zwischen Patienten und Kontrollpersonen an den unterschiedlichen Messstellen; Messwerte jeweils in mm

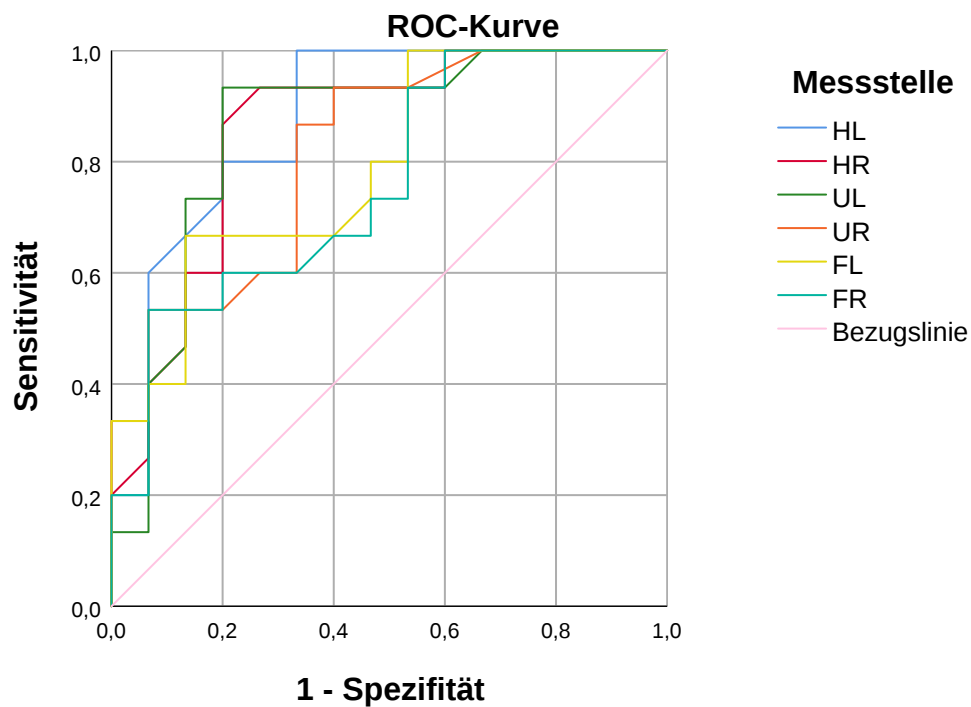
3.5 Ergebnisse innerhalb der Kohorten

Die Patienten wurden nach Alter und Geschlecht gruppiert. Hieraus ergaben sich die in Tabelle 3.8 aufgelisteten Kollektive. Eine Übersicht über die nach Kollektiv gegliederten ROC-Kurven und die anhand von ihnen errechneten Cutoff-Werte erfolgt auf den folgenden Seiten.

Kollektiv	Patienten	Kontrollpersonen
Männer unter 70	15	15
Männer ab 70	5	6
Frauen unter 70	17	17
Frauen ab 70	16	15

Tabelle 3.8: Anzahl der Patienten und Kontrollpersonen in den verschiedenen Kollektiven

3.5.1 Männer unter 70 Jahren



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

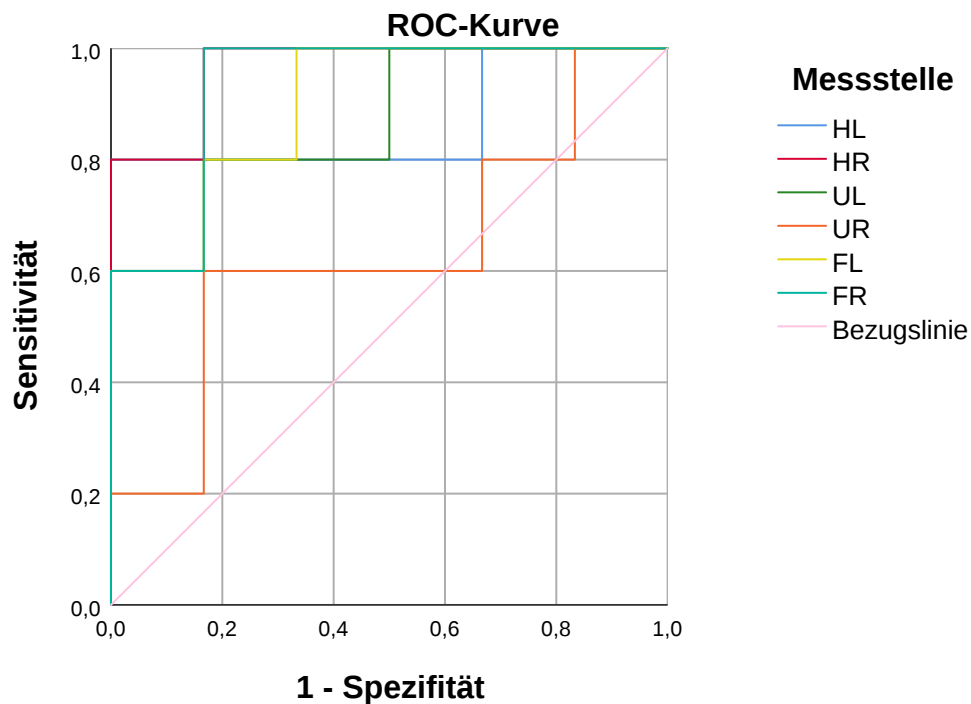
Abbildung 3.1: ROC-Kurven für Männer unter 70 Jahren

Im Kollektiv der Männer unter 70 Jahren ergaben sich Cutoff-Werte mit Youden-Indizes zwischen 0,467 und 0,733 (jeweils 15 Patienten und Kontrollpersonen).

Messstelle	Cutoff	Sensitivität	1-Spezifität	Youden-Index
HL	0,935mm	1,000	0,333	0,667
HR	0,930mm	0,933	0,267	0,667
UL	1,055mm	0,933	0,200	0,733
UR	1,200mm	0,933	0,400	0,533
FL	0,895mm	0,667	0,133	0,533
FR	0,820mm	0,533	0,067	0,467

Tabelle 3.9: Cutoff-Werte für Männer unter 70 Jahren

3.5.2 Männer ab 70 Jahren



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

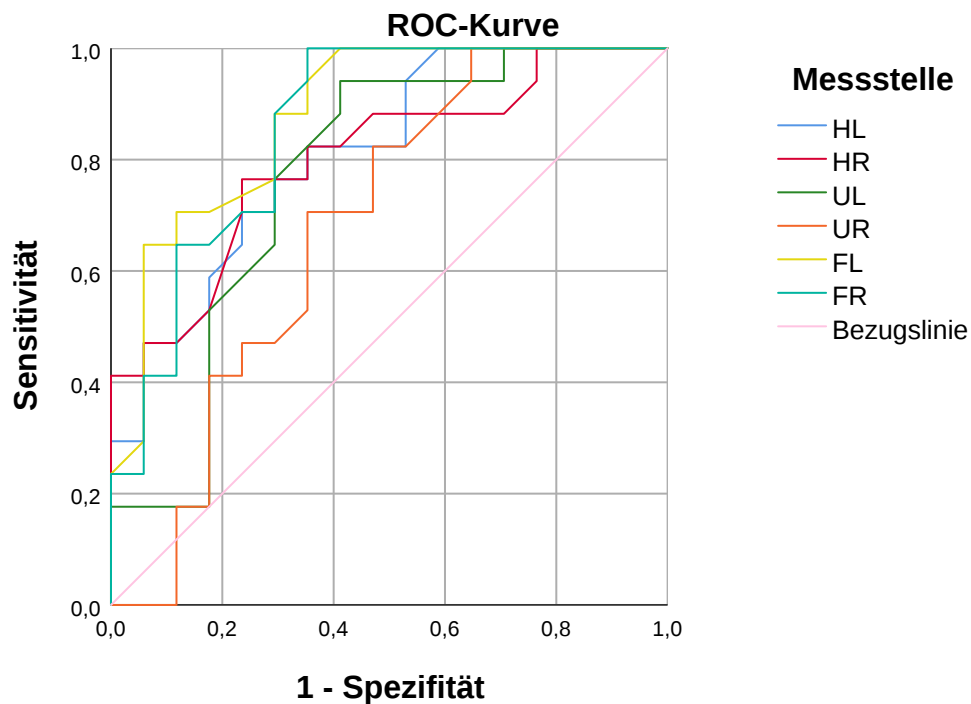
Abbildung 3.2: ROC-Kurven für Männer ab 70 Jahren

Im Kollektiv der Männer ab 70 Jahren ergaben sich Cutoff-Werte mit Youden-Indizes zwischen 0,433 und 0,8 (5 Patienten, 6 Kontrollpersonen).

Messstelle	Cutoff	Sensitivität	1-Spezifität	Youden-Index
HL	0,740mm	0,800	0,000	0,800
HR	0,670mm	0,800	0,000	0,800
UL	0,995mm	0,800	0,167	0,633
UR	0,905mm	0,600	0,167	0,433
FL	0,855mm	1,000	0,333	0,667
FR	0,825mm	1,000	0,167	0,833

Tabelle 3.10: Cutoff-Werte für Männer über 70 Jahren

3.5.3 Frauen unter 70 Jahren



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

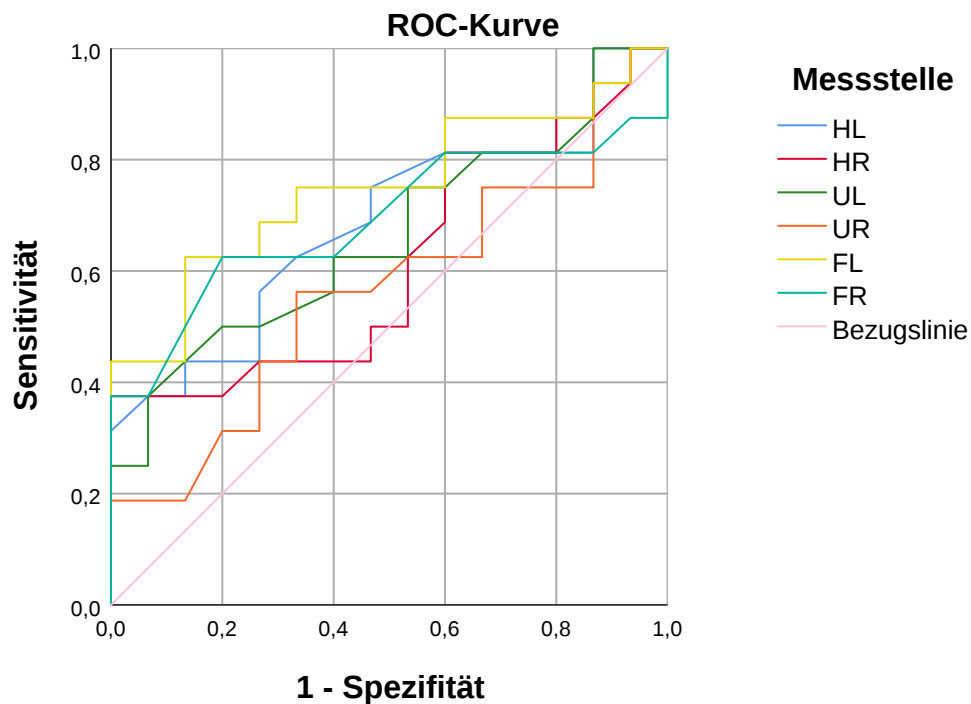
Abbildung 3.3: ROC-Kurven für Frauen unter 70 Jahren

Im Kollektiv der Frauen unter 70 Jahren ergaben sich Cutoff-Werte mit Youden-Indizes zwischen 0,353 und 0,647 (jeweils 17 Patienten und Kontrollpersonen).

Messstelle	Cutoff	Sensitivität	1-Spezifität	Youden-Index
HL	0,755mm	0,824	0,353	0,471
HR	0,700mm	0,765	0,235	0,529
UL	0,935mm	0,941	0,412	0,529
UR	0,960mm	0,824	0,471	0,353
FL	0,905mm	1,000	0,412	0,588
FR	0,935mm	1,000	0,353	0,647

Tabelle 3.11: Cutoff-Werte für Frauen unter 70 Jahren

3.5.4 Frauen ab 70 Jahren



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 3.4: ROC-Kurven für Frauen ab 70 Jahren

Im Kollektiv der Frauen ab 70 Jahren ergaben sich Cutoff-Werte mit Youden-Indizes zwischen 0,229 und 0,492 (16 Patienten, 15 Kontrollpersonen).

Messstelle	Cutoff	Sensitivität	1-Spezifität	Youden-Index
HL	0,545mm	0,313	0,000	0,313
HR	0,545mm	0,375	0,000	0,375
UL	0,715mm	0,375	0,067	0,308
UR	0,772mm	0,563	0,333	0,229
FL	0,725mm	0,625	0,133	0,492
FR	0,785mm	0,625	0,200	0,425

Tabelle 3.12: Cutoff-Werte für Frauen ab 70 Jahren

3.5.5 Gemittelte Cutoff-Werte

Nach Errechnen des Durchschnitts für beide Körperseiten resultieren aus den vorhergehenden Daten die in Tabelle 3.13 genannten Cutoff-Werte.

Messstelle	Männer unter 70	Männer ab 70	Frauen unter 70	Frauen ab 70
Handgelenk	0,933mm	0,705mm	0,728mm	0,545mm
Unterarm	1,128mm	0,950mm	0,948mm	0,743mm
Fuß	0,858mm	0,840mm	0,920mm	0,755mm

Tabelle 3.13: Gemittelte Cutoff-Werte nach Kollektiv

3.6 Mögliche Screening-Instrumente

Für die in Sektion 2.6 genannten Kombinationen von Messstellen wurden unter Verwendung der oben genannten gemittelten Cutoff-Werte jeweils Sensitivität und Spezifität abhängig von der Anzahl auffälliger Stellen errechnet. Diese sind in Tabelle 3.14 aufgelistet.

Messstellen	Anzahl Auffällige	pos. Patienten	pos. Kontrollen	Sens.	Spez.
linke Seite	≥ 1	50	32	94,3%	39,6%
	≥ 2	42	10	79,2%	81,1%
	3	26	4	49,1%	92,5%
beide Arme	≥ 1	47	26	88,7%	50,9%
	≥ 2	42	17	79,2%	67,9%
	≥ 3	35	7	66,0%	86,8%
	4	24	6	45,3%	88,7%
linker Arm	≥ 1	44	22	83,0%	58,5%
	2	33	6	62,3%	88,7%
beide Hände	≥ 1	40	11	75,5%	79,2%
	2	33	8	62,3%	84,9%
beide Unterarme	≥ 1	44	23	83,0%	56,6%
	2	31	14	58,5%	73,6%
beide Füße	≥ 1	42	20	79,2%	62,3%
	2	36	9	67,9%	83,0%

Tabelle 3.14: Anzahl der auffälligen Patienten und Kontrollpersonen sowie Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Kombinationen von Messstellen in Abhängigkeit der Anzahl auffälliger Stellen

3.7 Aktenrecherche

Bei 8 Patienten konnte mittels Aktenrecherche die Einnahme von Glucocorticoiden über mehr als die Hälfte der im Fragebogen angegebenen Zeit nachvollzogen werden. Für diese Patienten wurde eine Durchschnittsdosis errechnet und mit der im Fragebogen angegebenen durchschnittlichen Dosis über die gesamte Einnahmezeit verglichen (Korrelation nach Pearson: 0,823; $p=1,2\%$). In Abbildung 3.5 erfolgt eine grafische Darstellung der angegebenen und errechneten Durchschnittsdosen.

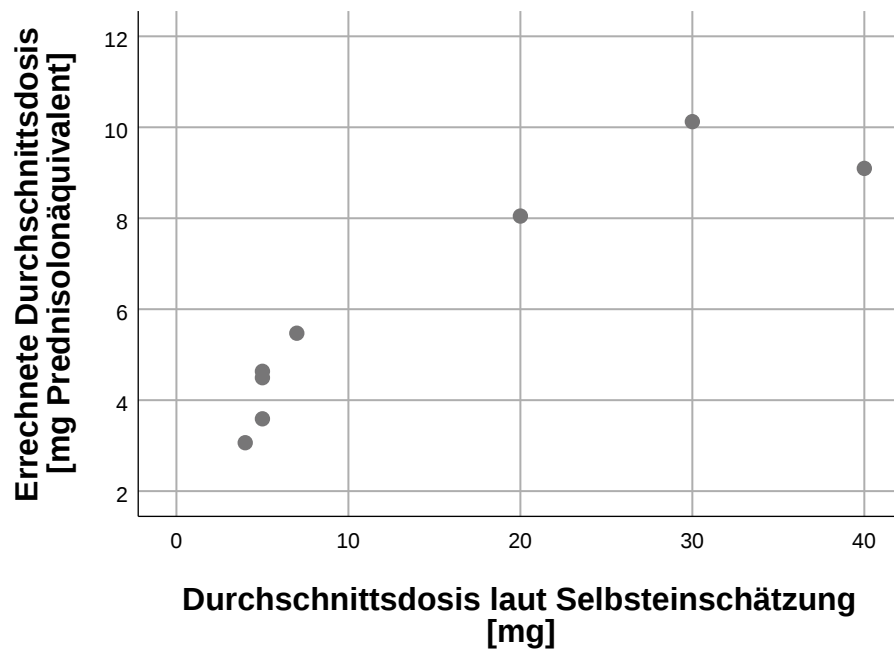


Abbildung 3.5: Aus den Akten errechnete Durchschnittsdosis verglichen mit der Durchschnittsdosis laut Selbsteinschätzung, N=8

Kapitel 4

Diskussion

4.1 Studienkollektiv und Häufigkeit potenziell glucocorticoid-induzierter Nebenwirkungen

In einer Review von 7 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) aus dem Jahr 2014 kamen Santiago und Da Silva zu dem Schluss, dass eine Toxizität von Glucocorticoiden in niedriger Dosis bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen aus der bestehenden Datenlage nicht sicher hervorgeht. Es fanden sich keine stichhaltigen Zusammenhänge für osteoporotische Frakturen, das Neuauftreten eines Diabetes mellitus, oder für kardiovaskuläre Ereignisse. Ein Zusammenhang konnte für die Inzidenz von Glaukomerkrankungen und einen Zuwachs an Körpergewicht festgestellt werden [3]. Eine Limitation dieser RCTs liegt in ihrem kurzen Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren. In unserem Studienkollektiv nahmen die Patienten laut Selbstauskunft im Durchschnitt seit 10,4 Jahren Glucocorticoide ein. Gerade bei chronischen Veränderungen beispielsweise der Gefäße, der Haut oder der Augen wäre es wünschenswert, Daten über einen längeren Zeitraum zu erheben. Bei dem von uns untersuchtem Kollektiv liegt in der Patientengruppe eine höhere Inzidenz verschiedener potenzieller Glucocorticoid-Nebenwirkungen vor, wobei die Statistik hierzu durch die Verwendung von Daten aus den Krankenakten in der Patientengruppe verfälscht ist. Länger angelegte RCTs wären wünschenswert, um ein genaueres Bild über die Inzidenz der verschiedenen Nebenwirkungen bei niedrig dosierter Therapie zu gewinnen.

Im bezüglich des IDA-Fragebogens von Saurat et al. untersuchten Kollektiv zeigte sich eine höhere Prävalenz der Dermatoporose bei Frauen als bei Männern. Ebenso zeigte sich eine erhöhte Prävalenz mit steigendem Alter [14]. Dies spiegelt sich in den Größen der unterschiedlichen Kohorten in unserer Arbeit wieder.

4.2 Inspektion, Fragebogen zu Hautveränderungen und DLQI

Im Rahmen unserer Inspektion zeigten sich häufiger Veränderungen in der Patientengruppe als in der Kontrollgruppe. Akne war bei keinem der Patienten zu sehen. Bei einer Mehrheit der Patienten kam es zu Auffälligkeiten bezüglich Hautveränderungen, erhöhter Verletzlichkeit, der Häufigkeit von Einblutungen und dem Auftreten großflächiger Einblutungen. Die glucocorticoid-induzierte Purpura ist als Nebenwirkung vorbeschrieben [12]. Im Gespräch mit Patienten zeigte sich, dass diese Einblutungen oft auch einen Einfluss auf die Lebensqualität hatten, da sich manche Patienten

schämten, mit kurzärmliger Kleidung aus dem Haus zu gehen. Auch die erhöhte Verletzlichkeit der Haut war anekdotisch oft belastend für die Patienten, da schon bei Bagateltraumata wie dem leichten Anstoßen an einer Tischkante Verletzungen entstehen können. Die höhere Rate an Veränderungen der Haut im Patientenkollektiv entspricht der Literatur.

Während sich bei den meisten Patienten im DLQI kein oder nur ein leichter Effekt auf die Lebensqualität zeigte, gab es dennoch eine signifikante Anzahl von Patienten mit moderaten bis großen Einschränkungen.

4.3 Ergebnisse der Ultraschallmessungen

Bereits 1975 zeigten Shuster et al., dass die radiographisch gemessene Hautdicke am radialen Unterarm mit dem Alter abnimmt. Diese Abnahme war bei Männern über alle Altersgruppen hinweg und bei Frauen ab dem 60. Lebensjahr darstellbar [58]. Im Jahr 1989 untersuchten Escoffier et al. die Entwicklung der Hautdicke am ventralen Unterarm per Ultraschall. Hier zeigte sich eine Abnahme der Hautdicke oberhalb des 65. Lebensjahres bei Männern wie Frauen, sowie ein durchschnittlicher Unterschied der Hautdicke von 16% zwischen den Geschlechtern über alle Altersstufen von 0-90 Jahren [59]. Die Werte der Hautdicke, die in dieser Arbeit gemessen wurden, liegen zwischen 0,55mm und 0,9mm und damit unter den Unseren. Eine mögliche Erklärung wäre die verwendete Messmethode: die Haut wurde bei Escoffier et al. unter Torsion per A-Scan vermessen, wir vermaßen die lockere Haut per B-Scan.

Branchet et al. untersuchten 1990 anhand von Stanzbiopsien der Oberarminnenseite die Entwicklung der Hautdicke mit zunehmendem Alter. Es zeigte sich ein Dickeverlust der Dermis von durchschnittlich 6% pro Lebensjahrzehnt sowohl bei Männern als auch bei Frauen [60]. Van Mulder et al. konnten im Jahr 2017 im Rahmen einer Ultraschallstudie zur Hautdicke bei gesunden Personen zwar eine dünnere Haut bei Frauen nachvollziehen, eine Ausdünnung der Haut mit dem Alter jedoch nicht [61]. Hier ist allerdings zu beachten, dass die untersuchten Probanden maximal 65 Jahre alt waren. In den Messungen im Rahmen dieser Studie zeigte sich am ventralen Unterarm eine mittlere Hautdicke von 1,26mm bei Männern und von 1,12mm bei Frauen. In Anbetracht der verwendeten Messmethode mit Gelschicht und der jüngeren Studienpopulation scheinen unsere Werte am Unterarm im Vergleich dazu plausibel. In unseren Daten zeigt sich eine Ausdünnung der Haut sowohl bei älteren Patienten, insbesondere über dem 60.-70. Lebensjahr, als auch bei Frauen.

Im Rahmen einer Review aus dem Jahr 2015 fassten Barnes et al. 60 Studien zur Hautatrophie bei topischer Anwendung von Glucocorticoiden zusammen. Bei 20 dieser Studien erfolgte die Applikation bei gesunden Patienten. Die dort beobachtete Ausdünnung der Haut variierte zwischen 0% und 25%; die Messstellen in diesen Studien lagen am Unterarm und am Rücken [49]. Die durchschnittliche Ausdünnung von 17,13% zwischen den beiden Gruppen in unserer Arbeit deckt sich mit diesen Ergebnissen. Derzeit ist noch nicht klar, ob sich die Daten zur Dermatoporose nach lokaler Glucocorticoidtherapie ohne weiteres auf die systemische Therapie übertragen lassen. Bezüglich der Hautdickemessung stimmen unsere Ergebnisse gut überein, aber es bedarf weiterer Untersuchungen bevor sich eine definitive Aussage tätigen lässt.

Die Trennschärfe wurde in dieser Studie künstlich erhöht, indem nur Patienten mit mindestens mittelstark manifester Pergamenthaut eingeschlossen wurden. Ob sich eine gute Trennschärfe auch im gesamten Patientenkollektiv nachweisen lässt, muss sich noch zeigen. Auch kann ein Effekt der rheumatischen Grunderkrankungen auf die Hautdicke durch unser Studiendesign nicht ausgeschlossen werden, da die Kontrollpopulation größtenteils aus nicht rheumatisch erkrankten Personen bestand. Erschwerend kommt hinzu, dass schwer erkrankte Patienten häufig einer intensiveren Therapie bedürfen; dadurch wird die Trennung zwischen Nebenwirkung der Medikation und Symptom der Erkrankung weiter erschwert [3].

Die Aussagekraft der durchgeführten ROC-Analysen ist aufgrund der kleinen Stichprobengröße begrenzt. Gerade in der Gruppe der Männer über 70 gab es lediglich 5 Patienten und 6 Kontrollpersonen, sodass sich starke blinde Messbereiche ergeben. Da viele rheumatische Erkrankungen gehäuft bei weiblichen Patienten höheren Alters auftreten [62, 63, 64], stellt die geringere Trennschärfe in diesem Kollektiv ein Problem für ein ultraschallbasiertes Screening dar.

4.4 Beispielhaftes Screening-Instrument

Wie man in Tabelle 3.14 erkennen kann, steigt die Sensitivität und sinkt die Spezifität des ultraschallbasierten Screenings mit der Anzahl an auffälligen Messstellen. Mit der Kombination der drei Messstellen an einer Körperseite lässt sich hierbei eine Sensitivität und Spezifität von über 90% erzielen. In der Praxis sind jedoch die Messungen am Fuß für die oft immobilen Patienten belastender und für den Untersucher zeitaufwändiger als die an den anderen Messstellen, da der Patient seine Schuhe und Socken zunächst ausziehen muss und Ödeme in den Beinen erst durch

Massage verdrängt werden müssen, bevor sich eine aussagekräftige Messung vornehmen lässt. Ohne Massage der Ödeme ist eine Abgrenzung von Dermis und Subcutis kaum möglich. Eine schneller durchzuführende, aber immer noch hochempfindliche und hochspezifische Kombination von Messstellen ist die Kombination der Messungen an beiden Händen und Unterarmen. Die Sensitivität bei einer auffälligen Messstelle und die Spezifität bei vier auffälligen Messstellen betragen hier jeweils mehr als 85%. Ein Screening-Instrument unter Verwendung dieser Kombination von Messstellen könnte demnach wie folgt aussehen:

- 1 auffällige Stelle: Dermatoporose möglich
- 2-3 auffällige Stellen: Dermatoporose wahrscheinlich
- 4 auffällige Stellen: Dermatoporose hochwahrscheinlich

4.5 Ultraschallbasiertes Screening versus andere Screening-modalitäten

Anhand des klinischen Bildes scheint eine Unterscheidung zwischen glucocorticoidinduzierter und altersbedingter Dermatoporose kaum möglich. Daher ist es aus unserer Sicht sinnvoll, entsprechend der Literatur zur Dermatoporose die altersbedingte Hautatrophie und die glucocorticoidinduzierte Hautatrophie als primäre und sekundäre Form desselben Krankheitsbildes zu sehen.

Der von Saurat et al. 2017 veröffentlichte IDA-Fragebogen erlaubt ein Dermatoporose-Screening mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 81% [14]. Im Vergleich hierzu ist ein ultraschallbasiertes Screening mit erheblichem Mehraufwand für das behandelnde Personal und deutlichen Mehrkosten durch die Nutzung des Ultraschallgeräts verbunden. Eine weitere Möglichkeit zum Screening bestünde in der strukturierten Inspektion und Anamnese im Rahmen der klinischen Routineuntersuchung. In der oben genannten Arbeit wurden von Dermatologen gestellte Diagnosen als Referenz zur Validierung des Fragebogens genutzt. Auch im rheumatologischen Kontext wäre eine gezielte Inspektion im Rahmen der körperlichen Untersuchung mit geringem zeitlichen Mehraufwand möglich.

Ein großer Vorteil der ultraschallbasierten Messung der Hautdicke ist ihre relative Unabhängigkeit vom subjektiven Empfinden der Patienten und der zum Untersuchungszeitpunkt bestehenden klinischen Symptomatik. Dies könnte die frühzeitige Erkennung einer Hautatrophie

ermöglichen. Auch die Beobachtung der Hautdicke im Therapieverlauf wäre ein interessanter Ansatz, um Veränderungen möglichst früh zu erkennen. Eine weitere Schwäche des IDA liegt in der Erhebung eines reinen ja/nein-Parameters. Durch eine systematische Auswertung der Ultraschalluntersuchung ließe sich eine Graduierung der Resultate realisieren, sodass besonders schwer betroffene Patienten leichter identifiziert werden könnten. Ob jedoch die Patienten mit der schwersten Symptomatik auch die mit der dünnsten Haut sind, bleibt noch zu klären. Eine weitere Fragestellung für die weitere Forschung bleibt, ob die Hautdicke vor Beginn einer Glucocorticoidtherapie oder die Entwicklung der Hautdicke nach Therapiebeginn einen Prädiktor für die Entwicklung einer signifikanten Dermatoporose im Verlauf darstellen.

Ein ultraschallbasiertes Screening-Instrument muss aufgrund des Mehraufwands mit einer gegenüber den anderen Modalitäten erheblich verbesserten Sensitivität und Spezifität oder einem anderweitigen Vorteil einhergehen, um sinnvoll für den klinischen Routineeinsatz zu sein. Ob die weitere Erforschung der sonographischen Hautdickemessung ein validiertes Screening-Instrument schaffen kann, muss sich noch zeigen. Des Weiteren ist dann zusätzlich zu untersuchen, ob das Ergebnis eines solchen sonographischen Screenings eine therapeutische Konsequenz mit sich bringt.

4.6 Überlegungen zur Erhebung einer Durchschnittsdosis

Die Schwierigkeit bei der Errechnung einer Durchschnittsdosis für die Glucocorticoidtherapie besteht in der hohen Variabilität der verschriebenen Dosierungen und der Anwendung von Ausschleich-Schemata. Durch die Änderung dieser Schemata je nach Therapieansprechen und Krankheitsverlauf sind die tatsächlich eingenommenen Mengen an Medikament im Setting einer Hochschulambulanz ohne prospektive Erhebung schwierig zu erfassen.

Wie in Abbildung 3.5 zu sehen, lagen die per Fragebogen erhobenen Kumulativdosen in allen Fällen über denen, die wir mittels Aktenrecherche errechnet haben, insbesondere bei den Patienten, die sehr hohe Durchschnittsdosen angegeben haben. Die errechneten Dosen korrelieren jedoch gut mit der Selbsteinschätzung der Patienten.

Wie kommt also dieser Unterschied zustande? Das verwendete Modell zur Errechnung der Kumulativdosen aus den vorliegenden Arztbriefen besitzt eine Tendenz zum Errechnen einer zu niedrigen Durchschnittsdosis, da Ausschleichschemata in unserem Modell immer komplett zu Ende modelliert werden und beispielsweise etwaige Dosiserhöhungen durch die

behandelnden Hausärzte, die niedergelassenen Rheumatologen oder durch die Patienten selbst bei Symptomzunahme nicht erfasst werden. Eine weitere mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen den beiden Erhebungsmodalitäten wäre ein verzerrtes Erinnern der Patienten an die zuerst verschriebene Dosis im Sinne eines Primäreffekts. Derartige kognitive Verzerrungen treten häufig auf und stellen gerade im Hinblick auf die komplexen Therapieschemata bei der Behandlung mit Glucocorticoiden eine Schwierigkeit für die korrekte Erfassung dar [65].

Die Erhebung einer Durchschnittsdosis mittels Selbsteinschätzung bleibt ein Richtwert; eine genauere Erfassung wäre im Rahmen prospektiver Studien durch die Patienten selbst oder bei der Durchführung retrospektiver Studien durch die Zusammenarbeit mit niedergelassenen Kollegen möglich. Trotzdem stellt die Selbsteinschätzung aufgrund ihrer einfachen Erfassung eine hilfreiche Methode zur Quantifizierung der Glucocorticoideinnahme dar.

4.7 Stärken und Schwächen der Studie

Durch das kleine von uns untersuchte Patientenkollektiv war eine Ermittlung von für die klinische Praxis sinnvollen Cutoff-Werten nicht mit hoher Validität möglich. Die Durchführung einer Primärstudie mit geringer Patientenzahl erlaubte es uns jedoch, genauere Fragestellungen für die weitere Erforschung dieser Thematik zu finden und wichtige Lektionen für die Durchführung dieser Arbeiten zu lernen.

Unser Messverfahren ohne Gelschicht scheint zwar Werte zu produzieren, die gut mit Messungen korrelieren, die mit einer Gelschicht durchgeführt wurden; trotzdem ist ein direkter Vergleich der Werte nicht möglich. Somit erschwert die Messung der Hautdicke ohne Gelschicht die Korrelation der Ergebnisse mit bestehenden Studien und mit Folgearbeiten, die mit anderen Ultraschallköpfen erstellt werden. Unsere Gründe für die Arbeit ohne Gelschicht waren die gute Auflösung unseres Gerätes bereits ab dem Schallkopf und die einfachere Durchführbarkeit der Messungen ohne Vorlauf. In der weiteren Erforschung der Thematik wäre zur Verbesserung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der bestehenden Literatur und zum Ermöglichen eines Screenings unabhängig vom verwendeten Schallkopf die Verwendung einer Gelschicht sinnvoll.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Die glucocorticoid-induzierte Hautatrophie stellt eine sekundäre Form der Dermatoporose dar. Durch verschiedene molekulare Prozesse kommt es zu einer Veränderung in allen Kompartimenten der Haut. Hierbei spielen unter anderem das Hyalurosom sowie der mTOR/Akt-Signalweg wichtige Rollen. Es kommt zu einer Ausdünnung der Haut sowie zu einer Störung der kutanen Schutzfunktion. Viele Aspekte dieses Krankheitsbildes bleiben derzeit weiterhin unerforscht.

Die ultraschallbasierte Messung der Hautdicke bietet im rheumatologischen Setting die Möglichkeit, mit bereits verfügbaren Geräten relativ schnell einen objektiven Parameter zu erheben, um die Effekte von Glucocorticoiden auf die Haut unabhängig von der klinischen Symptomatik und der subjektiven Eingeschränktheit der Patienten zu quantifizieren. Ob dies im Rahmen einzelner Messungen oder durch Verlaufsbeobachtung einen möglichen Ansatz zur früheren Erkennung von Komplikationen und frühzeitigen Therapieanpassung darstellt, muss sich noch zeigen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir etablieren, dass die bei topischer Applikation von Glucocorticoiden messbare Ausdünnung der Haut auch bei der systemischen Applikation auftritt. Wir entwickelten ein beispielhaftes Screening-Instrument, das durch den Vergleich der Hautdicke an beiden Unterarmen und Handrücken mit alters- und geschlechtsadjustierten Referenzwerten eine Einschätzung bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Dermatoporose erlaubt.

Ob sich ein solches Instrument gegenüber einfacheren Modalitäten wie einer gezielten Anamnese und Inspektion im Rahmen der körperlichen Untersuchung, oder der Erhebung eines Fragebogens wie dem IDA durchsetzen kann, muss sich noch zeigen.

Weiterhin ist der Stellenwert eines Dermatoporose-Screenings im Rahmen der rheumatologischen Routineversorgung noch nicht definiert. Bereits jetzt erfolgt die Therapie mit Glucocorticoiden aufgrund ihrer vielfältigen Nebenwirkungen möglichst in einer an die klinische Symptomatik angepassten, niedrigen Dosis. Ein bewusster Umgang mit den mit ihr assoziierten Hautveränderungen ist aus unserer Sicht in jedem Fall wichtig, um die Lebensqualität der Patienten auch bei einer Therapie über Jahre und Jahrzehnte möglichst hochzuhalten.

Anhang A

Inspektionskriterien und verwendete Fragebögen

A.1 Inspektionskriterien

Im Folgenden sind die Kriterien aufgelistet, anhand derer die Inspektion der Patienten erfolgte. Zum Einschluss in die Patientengruppe musste zumindest eine mittelstarke Pergamenthaut vorliegen; die Häufigkeiten der anderen Inspektionsparameter sind in Tabelle 3.3 aufgelistet.

Pergamenthaut

- Stark: Vollbild einer Pergamenthaut mit glänzendem Aussehen, sichtbar starker Ausdünnung und zarter, feinfaltiger Struktur
- Mittel: gut erkennbare Pergamenthaut mit sichtbarer Ausdünnung und feinfaltiger Struktur
- Schwach: erste Zeichen einer Pergamenthaut: leichte Ausdünnung, stellenweise feinfaltige Struktur
- Keine: keine Anzeichen für eine Pergamenthaut

Einblutungen

- Stark: mehrere Einblutungen (mindestens 5 über 2cm Durchmesser oder 10 kleinere)
- Schwach: einzelne Einblutungen (weniger als 5 über 2cm Durchmesser oder 10 kleinere)
- Keine: keine sichtbaren Einblutungen in den betrachteten Bereichen

Mondgesicht

- Stark: Vollbild eines Mondgesichts mit stark abgerundeten Gesichtszügen
- Schwach: angedeutetes Mondgesicht mit leicht abgerundeten Gesichtszügen, fällt evtl. auch nur dem Patienten auf
- Keines: kein Mondgesicht.

Stiernacken

- Stark: Vollbild mit deutlichem Fettpolster am Nacken, sichtbar und tastbar
- Schwach: angedeuteter Stiernacken mit leichtem Polster am Nacken, tastbar
- Keiner: kein Stiernacken

Dehnungsstreifen

- Stark: flächige, stark sichtbare Dehnungsstreifen an Bauch und Oberschenkeln
- Schwach: einzelne oder nur leicht sichtbare Dehnungsstreifen an Bauch und Oberschenkeln
- Keine: keine Dehnungsstreifen an Bauch und Oberschenkeln

Steroidakne

- Stark: flächige, stark ausgeprägte Akne
- Schwach: lokal begrenzte, schwache Akne
- Keine: keine Steroidakne

A.2 Patientenfragebogen

Fragebogen Steroidhaut V0.4

Patientenfragebogen bezüglich des Einflusses von Kortison auf die Haut

Ist Ihre rheumatische Erkrankung schon einmal mit Kortison (Prednisolon) behandelt worden?

☐ Ja

☐ Nein

☐ Ich weiß es nicht

Haben Sie in der letzten Woche Kortison (Prednisolon) eingenommen?

☐ Ja

☐ Nein

Wenn ja, in welcher Dosis pro Tag?

_____ mg pro Tag

Haben Sie im letzten Monat Kortison (Prednisolon) eingenommen?

☐ Ja

☐ Nein

Wenn ja, welche Dosis pro Tag über welchen Zeitraum?

_____ mg pro Tag, über _____ Tage der letzten 30 Tage

Haben Sie jemals im letzten Jahr Kortison (Prednisolon) eingenommen?

☐ Ja

☐ Nein

Wenn ja, welche Dosis pro Tag über welchen Zeitraum?

_____ mg pro Tag, über _____ Monate der letzten 12 Monate

Nehmen Sie schon viele Jahre regelmäßig Kortison (Prednisolon) ein?

☐ seit _____ Jahren regelmäßig

☐ seit _____ Jahren, unregelmäßig (mit größeren Pausen)

☐ früher _____ Jahre regelmäßig, jetzt nehme ich es nicht mehr

☐ noch nie

1/3

Fragebogen Steroidhaut V0.4

Welche Dosis von Kortison (Prednisolon) haben Sie im Lauf der Therapie durchschnittlich eingenommen?

_____ mg pro Tag

In welchem Jahr wurde bei Ihnen Ihre rheumatische Erkrankung festgestellt?

Im Jahr _____ (☐ Ich habe keine rheumatische Erkrankung)

Bitte füllen Sie die nächsten 4 Fragen nur aus, wenn Sie eine rheumatische Erkrankung haben:

Hat sich Ihre Haut seit Beginn der rheumatischen Erkrankung verändert?

☐ Ja ☐ ein bisschen ☐ Nein

Ist Ihre Haut verletzlich als vor der rheumatischen Erkrankung?

☐ Ja ☐ ein bisschen ☐ Nein

Ist Ihnen aufgefallen, dass Sie seit Beginn Ihrer rheumatischen Erkrankung öfter Blutergüsse unter der Haut haben?

☐ Ja ☐ ein bisschen ☐ Nein

Ist Ihnen aufgefallen, dass Sie seit Beginn Ihrer rheumatischen Erkrankung bei Verletzungen größere Blutergüsse unter der Haut als früher haben?

☐ Ja ☐ ein bisschen ☐ Nein

Nehmen Sie blutverdünnende Medikamente (wie z.B. Aspirin, ASS, Clopidogrel, Xarelto, Eliquis oder Marcumar) ein?

☐ Ja ☐ Nein

Sind Ihnen schon einmal beim Entfernen eines Pflasters Teile der darunterliegenden Haut mit ein-/abgerissen?

☐ Ja ☐ Nein

Fragebogen Steroidhaut V0.4

Bitte kreuzen Sie an, ob Sie seit Beginn der Behandlung Ihrer rheumatischen Erkrankung schon einmal an einer der folgenden Krankheiten gelitten haben:

Diabetes (Zuckerkrankheit)	☐ Ja	☐ Nein
Bluthochdruck	☐ Ja	☐ Nein
Fettstoffwechselstörung (hohes Cholesterin und/oder hohe Blutfette)	☐ Ja	☐ Nein
Stammfettsucht (Mondgesicht, Stiernacken)	☐ Ja	☐ Nein
Osteoporose	☐ Ja	☐ Nein
Katarakt (grauer Star)	☐ Ja	☐ Nein
Glaukom (grüner Star)	☐ Ja	☐ Nein
Häufige grippale Infekte (mehr als 3 Erkältungen pro Winter)	☐ Ja	☐ Nein
Schwere Infektion (Stationäre Behandlung im Krankenhaus)	☐ Ja	☐ Nein
Lebensbedrohliche Infektion (Behandlung auf einer Intensivstation)	☐ Ja	☐ Nein

Wurde bei Ihnen schon einmal eine chronische Hauterkrankung festgestellt?

- ☐ Ja, eine Schuppenflechte (Psoriasis)
- ☐ Ja, eine Nesselsucht (Urtikaria)
- ☐ Ja, eine Neurodermitis
- ☐ Ja, eine andere Erkrankung (Diagnose: _____)
- ☐ Nein

A.3 Pythonskript zur Aktenrecherche

```
1 import datetime
2 import argparse
3 from openpyxl import load_workbook
4 from openpyxl.styles import Font
5
6 parser = argparse.ArgumentParser(description="Auswertungsskript_fuer_
    Steroiddosen_aus_Akten")
7 parser.add_argument("-i", dest="inputFile", required=True,
8     help="Auszuwertende_Datei", metavar="inputFile",
9     type=str)
10 parser.add_argument("-o", dest="outputFile", required=True,
11     help="Ausgabedatei", metavar="outputFile",
12     type=str)
13 parser.add_argument("-g", dest="gueltigkeit", required=False, default=180,
14     help="Maximale_Gueltigkeit_der_Daten_aus_einem_Brief_in_Tagen_(Default
15         :_180)",
16     metavar="gueltigkeit", type=int)
17 parser.add_argument("-v", dest="offset", required=False, default=2,
18     help="Erste_Zeile_mit_auszuwertenden_Daten_(Default:_2)",
19     metavar="versatz", type=int)
20
21 args = parser.parse_args()
22
23 def dosisRechner(
24     zeitraum,
25     dosis = 0,
26     ziel1 = 0,
27     ziel2 = 0,
28     ziel3 = 0,
29     delta1 = 0,
30     tage1 = 0,
31     delta2 = 0,
32     tage2 = 0,
33     delta3 = 0,
34     tage3 = 0
35 ):
36     tag = 0
```

```

36 tagesdosis = list()
37 tageMitDosisNull = 0
38 aktuelleDosis = dosis
39 dosisRechnerAusgabe = list()
40
41 #Berechnung der Tagesdosen
42
43 if delta1:
44     delta1Wiederholungen = (dosis-ziel1)/delta1
45     delta1WiederholungsZaehler = 0
46     delta1TagInWiederholung = tage1 - 1
47     delta2Wiederholungen = 0
48     delta2WiederholungsZaehler = 0
49     delta2TagInWiederholung = 0
50     delta3Wiederholungen = 0
51     delta3WiederholungsZaehler = 0
52     delta3TagInWiederholung = 0
53     if delta2:
54         delta2Wiederholungen = (ziel1-ziel2)/delta2
55     if delta3:
56         delta3Wiederholungen = (ziel2-ziel3)/delta3
57
58 while tag < zeitraum:
59     if tag < tage1:
60         tagesdosis.append(aktuelleDosis)
61     else:
62         if delta1WiederholungsZaehler < delta1Wiederholungen:
63             delta1TagInWiederholung = delta1TagInWiederholung + 1
64             if delta1TagInWiederholung == tage1:
65                 if delta1Wiederholungen-delta1WiederholungsZaehler < 1:
66                     aktuelleDosis = aktuelleDosis - (delta1*(delta1Wiederholungen-
67                         delta1WiederholungsZaehler))
68                 else:
69                     aktuelleDosis = aktuelleDosis - delta1
70                     delta1WiederholungsZaehler = delta1WiederholungsZaehler + 1
71                     delta1TagInWiederholung = 0
72                 else:
73                     if delta2WiederholungsZaehler < delta2Wiederholungen:
74                         delta2TagInWiederholung = delta2TagInWiederholung + 1

```

```

74     if delta2TagInWiederholung == tage2:
75         if delta2Wiederholungen - delta2WiederholungsZaehler < 1:
76             aktuelleDosis = aktuelleDosis - (delta2*(delta2Wiederholungen -
77                 delta2WiederholungsZaehler))
78         else:
79             aktuelleDosis = aktuelleDosis - delta2
80             delta2WiederholungsZaehler = delta2WiederholungsZaehler + 1
81             delta2TagInWiederholung = 0
82         else:
83             if delta3WiederholungsZaehler < delta3Wiederholungen:
84                 delta3TagInWiederholung = delta3TagInWiederholung + 1
85                 if delta3TagInWiederholung == tage3:
86                     if delta3Wiederholungen - delta3WiederholungsZaehler < 1:
87                         aktuelleDosis = aktuelleDosis - (delta3*(delta3Wiederholungen -
88                             delta3WiederholungsZaehler))
89                     else:
90                         aktuelleDosis = aktuelleDosis - delta3
91                         delta3WiederholungsZaehler = delta3WiederholungsZaehler + 1
92                         delta3TagInWiederholung = 0
93             tagesdosis.append(aktuelleDosis)
94
95     if aktuelleDosis == 0:
96         tageMitDosisNull = tageMitDosisNull + 1
97         tag = tag + 1
98     else:
99         while tag < zeitraum:
100             tagesdosis.append(aktuelleDosis)
101             if aktuelleDosis == 0:
102                 tageMitDosisNull = tageMitDosisNull + 1
103                 tag = tag + 1
104
105     kumulativDosis = 0
106     tag = 0                                     # Initialisierung Loop
107     while tag < zeitraum:
108         kumulativDosis = kumulativDosis + tagesdosis[tag]
109     print("Tag", tag + 1, ": aktuelle Dosis:", tagesdosis[tag], "mg/d, "
110         "Kumulativdosis:", kumulativDosis)

```

```

110     tag = tag + 1
111     print("Tage mit Dosis 0:", tageMitDosisNull)
112
113     # Definition Returnwerte
114     dosisRechnerAusgabe.append(kumulativDosis)
115     dosisRechnerAusgabe.append(tageMitDosisNull)
116
117     return dosisRechnerAusgabe
118
119 def excelParser(parserSheet, rowOffset = 1, gueltigkeit = 180):
120
121     # Wertet eine Tabelle aus
122
123     row = rowOffset
124     parserGesamtTage = 0           # Einberechnete Tage
125     parserGesamtZeitraum = 0      # Zeitraum zwischen erstem und letzten Brief
126     parserKumulativDosis = 0     # Kumulativdosis
127     parserDavonNull = 0          # Tage mit Einnahme von 0mg/d
128
129     while row < parserSheet.max_row:
130
131         if parserSheet.cell(row = row + 1, column = 1).value:
132
133             # Zeitraum zwischen diesem und dem naechsten Brief
134             parserTage=(parserSheet.cell(row = row + 1, column = 1).value -
135                          parserSheet.cell(row = row, column = 1).value).days
136             if parserTage > gueltigkeit:
137                 parserTage = gueltigkeit
138
139             print("Zeile", row)
140             parserWerte = dosisRechner(
141                 parserTage,                                # Zeitraum
142                 parserSheet.cell(row = row, column = 2).value, # Initialdosis
143                 parserSheet.cell(row = row, column = 3).value, # Zieldosis 1
144                 parserSheet.cell(row = row, column = 4).value, # Zieldosis 2
145                 parserSheet.cell(row = row, column = 5).value, # Zieldosis 3
146                 parserSheet.cell(row = row, column = 7).value, # Delta 1
147                 parserSheet.cell(row = row, column = 8).value, # ueber Tage
148                 parserSheet.cell(row = row, column = 9).value, # Delta 2

```

```

148     parserSheet.cell(row = row, column = 10).value,      # ueber Tage
149     parserSheet.cell(row = row, column = 11).value,      # Delta 3
150     parserSheet.cell(row = row, column = 12).value,      # ueber Tage
151 )
152
153 # Eintragen der errechneten Werte
154 parserSheet.cell(row = row, column = 16).value = parserTage
155 parserSheet.cell(row = row, column = 17).value = parserWerte[0]
156 parserSheet.cell(row = row, column = 18).value = parserWerte[0]/
    parserTage
157 parserSheet.cell(row = row, column = 19).value = parserWerte[1]
158
159 # Addieren zu Gesamtzahlen
160 parserGesamtTage = parserGesamtTage + parserTage
161 parserKumulativDosis = parserKumulativDosis + parserWerte[0]
162 parserDavonNull = parserDavonNull + parserWerte[1]
163
164 row = row + 1
165
166 else :
167     break
168
169 # Berechnen des insgesamt erfassten Zeitraums
170 parserGesamtZeitraum=(parserSheet.cell(row = row, column = 1).value —
    parserSheet.cell(row = rowOffset, column = 1).value).days
171
172 # Jahr erster Arztbrief
173 parserErstesJahr = (parserSheet.cell(row = rowOffset, column = 1).value).
    year
174
175 # Eintragen der Gesamtzahlen
176 row = row + 1
177 parserSheet.cell(row = row, column = 14).value = "Summe"
178 parserSheet.cell(row = row, column = 15).value = parserGesamtZeitraum
179 parserSheet.cell(row = row, column = 16).value = parserGesamtTage
180 parserSheet.cell(row = row, column = 17).value = parserKumulativDosis
181 parserSheet.cell(row = row, column = 18).value = parserKumulativDosis /
    parserGesamtTage
182 parserSheet.cell(row = row, column = 19).value = parserDavonNull

```

```

183
184 parserSheet.cell(row = row, column = 14).font = Font(bold=True)
185
186 # Definition der Returnwerte
187 parserReturn = [
188     parserGesamtZeitraum,           # insgesamt erfasster Zeitraum
189     parserGesamtTage,               # Summe der erfassten Tage
190     parserKumulativDosis,          # Kumulativdosis
191     parserKumulativDosis/parserGesamtTage, # durchschnittliche Dosis
192     parserDavonNull,               # Tage mit Einnahme von 0mg/d
193     parserErstesJahr               # Jahr erster Arztbrief
194 ]
195
196 return parserReturn
197
198
199 # Main Loop
200
201 wb = load_workbook(filename = args.inputFile)
202
203 if "Auswertung" not in wb.sheetnames:
204     auswertung = wb.create_sheet("Auswertung", 0)
205     auswertung.append(["ID", "Jahr_erster_Arztbrief", "Zeitraum_[Tage]", "
        erfasste_Tage", "Kumulativdosis", "durchschnittliche_Dosis", "Tage_mit_
        0mg/d"])
206     felder = ["A1", "B1", "C1", "D1", "E1", "F1", "G1"]
207     for feld in felder:
208         auswertung[feld].font = Font(bold=True)
209 else:
210     auswertung = wb["Auswertung"]
211     auswertung.delete_rows(2, auswertung.max_row)
212
213 for sheet in wb:
214     if not sheet.title == "Auswertung":
215         mainReturn = excelParser(parserSheet = sheet, rowOffset = args.offset,
            gueltigkeit = args.gueltigkeit)
216         print(str(mainReturn))
217     auswertung.append([sheet.title, mainReturn[5], mainReturn[0], mainReturn
        [1], mainReturn[2], mainReturn[3], mainReturn[4]])

```

```
218 |  
219 |  
220 |wb.save(args.outputFile)
```


Anhang B

Literaturverzeichnis

- [1] Dilg P. Cortison. Enzyklopädie Medizingeschichte. 2007;1.
- [2] Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-Term Side Effects of Glucocorticoids. Expert Opinion on Drug Safety. 2016;15(4):457-65.
- [3] Santiago T, da Silva JAP. Safety of Low- to Medium-Dose Glucocorticoid Treatment in Rheumatoid Arthritis: Myths and Reality over the Years. Annals of the New York Academy of Sciences. 2014 May;1318:41-9.
- [4] van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The Value of Glucocorticoid Co-Therapy in Different Rheumatic Diseases - Positive and Adverse Effects. Arthritis Research & Therapy. 2014;16(Suppl 2):S2.
- [5] Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-Related Patterns of Glucocorticoid-Induced Side Effects. Annals of the Rheumatic Diseases. 2009 Jul;68(7):1119-24.
- [6] Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LBS, et al. Safety of Low Dose Glucocorticoid Treatment in Rheumatoid Arthritis: Published Evidence and Prospective Trial Data. Annals of the Rheumatic Diseases. 2006 Mar;65(3):285-93.
- [7] Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-Term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. Clinical Therapeutics. 2017 Nov;39(11):2216-29.

- [8] Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgereit F, Caeyers N, et al. EULAR Evidence-based Recommendations on the Management of Systemic Glucocorticoid Therapy in Rheumatic Diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007 Dec;66(12):1560-7.
- [9] Duru N, van der Goes MC, Jacobs JWG, Andrews T, Boers M, Buttgereit F, et al. EULAR Evidence-Based and Consensus-Based Recommendations on the Management of Medium to High-Dose Glucocorticoid Therapy in Rheumatic Diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013 Dec;72(12):1905-13.
- [10] Kaya G, Jacobs F, Prins C, Viero D, Kaya A, Saurat JH. Deep Dissecting Hematoma: An Emerging Severe Complication of Dermatoporosis. *Archives of Dermatology*. 2008 Oct;144(10):1303-8.
- [11] Abraham A, Roga G. Topical Steroid-Damaged Skin. *Indian Journal of Dermatology*. 2014;59(5):456-9.
- [12] Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse Effects of Topical Glucocorticosteroids. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006 Jan;54(1):1-15; quiz 16-8.
- [13] Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: A Chronic Cutaneous Insufficiency/Fragility Syndrome. Clinicopathological Features, Mechanisms, Prevention and Potential Treatments. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2007;215(4):284-94.
- [14] Saurat JH, Mengeaud V, Georgescu V, Coutanceau C, Ezzedine K, Taïeb C. A Simple Self-Diagnosis Tool to Assess the Prevalence of Dermatoporosis in France. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2017 Aug;31(8):1380-6.
- [15] Laurent TC, Fraser JRE. Hyaluronan. *The FASEB Journal*. 1992;6(7):2397-404.
- [16] Kaya G, Rodriguez I, Jorcano JL, Vassalli P, Stamenkovic I. Selective Suppression of CD44 in Keratinocytes of Mice Bearing an Antisense CD44 Transgene Driven by a Tissue-Specific Promoter Disrupts Hyaluronate Metabolism in the Skin and Impairs Keratinocyte Proliferation. *Genes & Development*. 1997 Apr;11(8):996-1007.
- [17] Kaya G, Tran C, Sorg O, Hotz R, Grand D, Carraux P, et al. Hyaluronate Fragments Reverse Skin Atrophy by a CD44-Dependent Mechanism. *PLoS Medicine*. 2006 Dec;3(12):e493.

- [18] Kaya G. New Therapeutic Targets in Dermatoporosis. *The journal of nutrition, health & aging*. 2012 Apr;16(4):285-8.
- [19] Calikoglu E, Sorg O, Tran C, Grand D, Carraux P, Saurat JH, et al. UVA and UVB Decrease the Expression of CD44 and Hyaluronate in Mouse Epidermis, Which Is Counteracted by Topical Retinoids. *Photochemistry and Photobiology*. 2006;82(5):1342.
- [20] Barnes L, Tran C, Sorg O, Hotz R, Grand D, Carraux P, et al. Synergistic Effect of Hyaluronate Fragments in Retinaldehyde-Induced Skin Hyperplasia Which Is a Cd44-Dependent Phenomenon. *PLOS ONE*. 2010 Dec;5(12):e14372.
- [21] Kaya G, Kaya A, Sorg O, Saurat JH. Dermatoporosis: A Further Step to Recognition. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(2):189-91.
- [22] Nikolic DS, Ziori C, Kostaki M, Fontao L, Saurat JH, Kaya G. Hyalurosomes Gene Regulation and Dose-Dependent Restoration of Skin Atrophy by Retinaldehyde and Defined-Size Hyaluronate Fragments in Dermatoporosis. *Dermatology*. 2014;229(2):110-5.
- [23] Barnes L, Ino F, Jaunin F, Saurat JH, Kaya G. Inhibition of Putative Hyalurosomes Platform in Keratinocytes as a Mechanism for Corticosteroid-Induced Epidermal Atrophy. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013 Apr;133(4):1017-26.
- [24] Gur G, Rubin C, Katz M, Amit I, Citri A, Nilsson J, et al. LRIG1 Restricts Growth Factor Signaling by Enhancing Receptor Ubiquitylation and Degradation. *The EMBO Journal*. 2004 Aug;23(16):3270-81.
- [25] Jensen KB, Watt FM. Single-Cell Expression Profiling of Human Epidermal Stem and Transit-Amplifying Cells: Lrig1 Is a Regulator of Stem Cell Quiescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006 Aug;103(32):11958-63.
- [26] Barnes L, Saurat JH, Kaya G. Senescent Atrophic Epidermis Retains Lrig1+ Stem Cells and Loses Wnt Signaling, a Phenotype Shared with CD44KO Mice. *PLOS ONE*. 2017 Jan;12(1):e0169452.
- [27] Darbellay B, Barnes L, Boehncke WH, Saurat JH, Kaya G. Reversal of Murine Epidermal Atrophy by Topical Modulation of Calcium Signaling. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014 Jun;134(6):1599-608.

- [28] Löfberg E, Gutierrez A, Wernerman J, Anderstam B, Mitch WE, Price SR, et al. Effects of High Doses of Glucocorticoids on Free Amino Acids, Ribosomes and Protein Turnover in Human Muscle. *European Journal of Clinical Investigation*. 2002 May;32(5):345-53.
- [29] Burt MG, Johannsson G, Umpleby AM, Chisholm DJ, Ho KKY. Impact of Acute and Chronic Low-Dose Glucocorticoids on Protein Metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Oct;92(10):3923-9.
- [30] Hasan KMM, Rahman MS, Arif KMT, Sobhani ME. Psychological Stress and Aging: Role of Glucocorticoids (GCs). *Age*. 2012 Dec;34(6):1421-33.
- [31] Niculet E, Bobeica C, Tatu AL. Glucocorticoid-Induced Skin Atrophy: The Old and the New. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2020 Dec;13:1041-50.
- [32] Terao M, Katayama I. Local Cortisol/Corticosterone Activation in Skin Physiology and Pathology. *Journal of Dermatological Science*. 2016 Oct;84(1):11-6.
- [33] Slominski AT, Brozyna AA, Tuckey RC. Cutaneous Glucocorticoidogenesis and Cortisol Signaling Are Defective in Psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*. 2017 Aug;137(8):1609-11.
- [34] Cain DW, Cidlowski JA. Specificity and Sensitivity of Glucocorticoid Signaling in Health and Disease. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2015 Aug;29(4):545-56.
- [35] Jozic I, Vukelic S, Stojadinovic O, Liang L, Ramirez HA, Pastar I, et al. Stress Signals, Mediated by Membranous Glucocorticoid Receptor, Activate PLC/PKC/GSK-3 β /Catenin Pathway to Inhibit Wound Closure. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017 May;137(5):1144-54.
- [36] Slominski AT, Zmijewski MA. Glucocorticoids Inhibit Wound Healing: Novel Mechanism of Action. *The Journal of investigative dermatology*. 2017 May;137(5):1012-4.
- [37] Agarwal S, Mirzoeva S, Readhead B, Dudley JT, Budunova I. PI3K Inhibitors Protect against Glucocorticoid-Induced Skin Atrophy. *EBioMedicine*. 2019 Feb;41:526-37.
- [38] Baida G, Bhalla P, Yemelyanov A, Stechschulte LA, Shou W, Readhead B, et al. Deletion of the Glucocorticoid Receptor Chaperone FKBP51 Prevents Glucocorticoid-Induced Skin Atrophy. *Oncotarget*. 2018 Oct;9(78):34772-83.

- [39] DeFranco DB. Chaperoning Skin Atrophy. *Oncotarget*. 2018 Nov;9(92):36407-8.
- [40] Baida G, Bhalla P, Kirsanov K, Lesovaya E, Yakubovskaya M, Yuen K, et al. REDD1 Functions at the Crossroads between the Therapeutic and Adverse Effects of Topical Glucocorticoids. *EMBO Molecular Medicine*. 2015 Jan;7(1):42-58.
- [41] Baida G, Agarwal S, Readhead B, Dudley JT, Budunova I. Sexual Dimorphism in Atrophic Effects of Topical Glucocorticoids Is Driven by Differential Regulation of Atrophogene REDD1 in Male and Female Skin. *Oncotarget*. 2020 Jan;11(4):409-18.
- [42] Røpke MA, Alonso C, Jung S, Norsgaard H, Richter C, Darvin ME, et al. Effects of Glucocorticoids on Stratum Corneum Lipids and Function in Human Skin—A Detailed Lipidomic Analysis. *Journal of Dermatological Science*. 2017 Dec;88(3):330-8.
- [43] Schwartz E, Mezick JA, Gendimenico GJ, Kligman LH. In Vivo Prevention of Corticosteroid-Induced Skin Atrophy by Tretinoin in the Hairless Mouse Is Accompanied by Modulation of Collagen, Glycosaminoglycans, and Fibronectin. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1994 Feb;102(2):241-6.
- [44] Jung S, Lademann J, Darvin M, Richter C, Pedersen CB, Richter H, et al. Structural Changes in Human Skin after Topical Application of Glucocorticoids Assessed by in Vivo Imaging Technologies. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017 May;137(5):S46.
- [45] Wiedersberg S, Leopold CS, Guy RH. Bioavailability and Bioequivalence of Topical Glucocorticoids. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV*. 2008 Mar;68(3):453-66.
- [46] Chebotaev DV, Yemelyanov AY, Lavker RM, Budunova IV. Epithelial Cells in the Hair Follicle Bulge Do Not Contribute to Epidermal Regeneration after Glucocorticoid-Induced Cutaneous Atrophy. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007 Dec;127(12):2749-58.
- [47] Quinn M, Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Sexually Dimorphic Actions of Glucocorticoids: Beyond Chromosomes and Sex Hormones. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014 May;1317:1-6.
- [48] McKnight B, Seidel R, Moy R. Topical Human Epidermal Growth Factor in the Treatment of Senile Purpura and the Prevention of Dermatoporosis. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2015 Oct;14(10):1147-50.

- [49] Barnes L, Kaya G, Rollason V. Topical Corticosteroid-Induced Skin Atrophy: A Comprehensive Review. *Drug Safety*. 2015 May;38(5):493-509.
- [50] Polańska A, Dańczak-Pazdrowska A, Jałowska M, Żaba R, Adamski Z. Current Applications of High-Frequency Ultrasonography in Dermatology. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2017 Dec;34(6):535-42.
- [51] Korting HC, editor. *Ultraschall in der Dermatologie: ein Atlas*. Berlin Wien [u.a.]: Blackwell-Wiss.-Verl; 1999.
- [52] Youden WJ. Index for Rating Diagnostic Tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
- [53] Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a Simple Practical Measure for Routine Clinical Use. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1994 May;19(3):210-6.
- [54] Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Sam Salek M, Finlay AY. Translating the Science of Quality of Life into Practice: What Do Dermatology Life Quality Index Scores Mean? *Journal of Investigative Dermatology*. 2005 Oct;125(4):659-64.
- [55] Finlay AY, Khan GK. DLQI Instructions for Use and Scoring [Internet]; 1992, abgerufen am 01.09.2018. Verfügbar unter <http://sites.cardiff.ac.uk/dermatology/quality-of-life/dermatology-quality-of-life-index-dlqi/dlqi-instructions-for-use-and-scoring/>.
- [56] Parente L. Deflazacort: Therapeutic Index, Relative Potency and Equivalent Doses versus Other Corticosteroids. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2017 Dec;18(1):1.
- [57] Rasch D, Kubinger KD, Moder K. The Two-Sample t Test: Pre-Testing Its Assumptions Does Not Pay Off. *Statistical Papers*. 2011 Feb;52(1):219-31.
- [58] Shuster S, Black MM, McVitie E. The Influence of Age and Sex on Skin Thickness, Skin Collagen and Density. *British Journal of Dermatology*. 1975 Dec;93(6):639-43.
- [59] Escoffier C, de Rigal J, Rochefort A, Vasselet R, Léve[^]que JL, Agache PG. Age-Related Mechanical Properties of Human Skin: An in Vivo Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 1989 Sep;93(3):353-7.
- [60] Branchet MC, Boisnic S, Frances C, Robert AM. Skin Thickness Changes in Normal Aging Skin. *Gerontology*. 1990;36(1):28-35.

- [61] Van Mulder TJS, de Koeijer M, Theeten H, Willems D, Van Damme P, Demolder M, et al. High Frequency Ultrasound to Assess Skin Thickness in Healthy Adults. *Vaccine*. 2017 Mar;35(14):1810-5.
- [62] Steffen A, Holstiege J, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der rheumatoiden Arthritis in Deutschland – eine Analyse anhand bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. *Versorgungsatlas-Bericht Nr 17/08*. 2017 Nov.
- [63] Keyßer G. Riesenzellarteriitis: Aktuelle Erkenntnisse zu Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Aktuelle Rheumatologie*. 2019 Aug;44(04):245-52.
- [64] Dejaco C, Matteson EL, Buttgereit F. Diagnostik und Therapie der Polymyalgia rheumatica. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*. 2016 Sep;75(7):687-700.
- [65] Atkinson RC, Shiffrin RM. Human Memory: A Proposed System and Its Control Processes. *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory*. 1968;(2):89-195.

Anhang C

Abkürzungsverzeichnis

AUC Area under the Curve

EGF epidermaler Wachstumsfaktor

FL Fuß links, Ultraschallmessstelle entsprechend der Definition in Sektion 2.2

FR Fuß rechts, Ultraschallmessstelle entsprechend der Definition in Sektion 2.2

HAFi Hyaluronsäure-Fragmente mittlerer Länge

HB-EGF heparinbindender epidermaler Wachstumsfaktor

HL Hand links, Ultraschallmessstelle entsprechend der Definition in Sektion 2.2

HR Hand rechts, Ultraschallmessstelle entsprechend der Definition in Sektion 2.2

IDA Index Dermatoporosis Assessment, ein 2017 von Saurat et al. veröffentlichter Fragebogen zum Screening auf das Vorliegen einer Dermatoporse

RCT randomisierte kontrollierte Studie

ROC-Kurve Receiver-Operating-Characteristic-Kurve

UL Unterarm links, Ultraschallmessstelle entsprechend der Definition in Sektion 2.2

UR Unterarm rechts, Ultraschallmessstelle entsprechend der Definition in Sektion 2.2

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Boris Ehrenstein bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Er war mir in allen Fragen stets ein verlässlicher Ansprechpartner, und die Zusammenarbeit mit ihm war durchweg konstruktiv und ermutigend. Danke auch an Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. univ. habil. Günther Maderbacher für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Mein Dank gilt darüberhinaus Herrn Prof. Dr. med. Martin Fleck, dem Leiter der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie im Asklepios Fachkrankenhaus Bad Abbach, in dessen Abteilung ich die Arbeit anfertigen durfte. Ich danke weiterhin Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Hartung, der unter anderem bei der Entwicklung und Validierung der Messmethode beteiligt war und durch seine Expertise im Bereich der Ultraschalldiagnostik immer ein guter Ansprechpartner war, sowie Frau Elisabeth Reiß im Sekretariat der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie, die mir in organisatorischen Fragen immer wieder zur Seite stand.

Darüber hinaus will ich mich auch bei meiner Familie, meinen Freunden und allen anderen um mich herum bedanken, die mir während der Anfertigung der Arbeit und während meines gesamten Studiums immer wieder mit Rat und Tat zur Seite standen. Insbesondere danke ich meinen Eltern, die mich stets darin bestärkt haben, meine Ziele zu verfolgen, und meinem Bruder, der mir durch seine eigene Ambition immer ein großes Vorbild war.

Ich widme diese Arbeit meiner Mutter, die ihre Fertigstellung leider nicht mehr erleben durfte.