

**Aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. D. Zillikens**

**Messung von Hautatrophie unter vierwöchiger topischer
Anwendung verschiedener Glukokortikosteroide mit Optischer
Kohärenztomographie, Ultraschall und Profilometrie**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Marieke Coßmann

aus Herford

Lübeck 2005

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Glukokortikosteroide in der Medizin

1.1.1	Historie und Anwendungsgebiete	1
1.1.2	Einsatz in der Dermatologie.....	4
1.1.3	Wirkmechanismen	5
1.1.4	Struktur-Wirkungsbeziehungen	8
1.1.5	Wirkstärkengruppen.....	10
1.1.6	Unerwünschte Wirkungen.....	13

1.2 Bisherige Verfahren zur Darstellung steroidinduzierter Hautatrophie

1.2.1	Histologie	14
1.2.2	Profilometrie	15
1.2.3	Ultraschal	16
1.2.4	Andere Methoden.....	16

1.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

1.3.1	Messprinzip.....	18
1.3.2	Einsatzfelder der OCT	22

1.4 Fragestellung.....23

2. Material und Methoden

2.1 Messgeräte

2.1.1	OCT	25
2.1.2	Ultraschall.....	27
2.1.3	Profilometrie.....	29

2.2 Präparate

2.2.1	Basiscreme.....	31
2.2.2	Hydrokortison.....	31
2.2.3	Methylprednisolonaceponat.....	32
2.2.4	Betamethasonvalerat.....	32
2.2.5	Clobetasolpropionat.....	32

2.3 Probanden.....	32
2.4 Studienablauf	
2.4.1 Auftragungsschema und Verblindung.....	33
2.4.2 Messungen.....	34
2.5 Statistik.....	34
3. Ergebnisse	
3.1 OCT.....	35
3.2 Ultraschall.....	39
3.3 Profilometrie.....	43
3.4 Vergleich der Methoden.....	49
4. Diskussion.....	51
5. Zusammenfassung.....	57
6. Literaturverzeichnis.....	58
7. Anhang	

1. Einleitung

1.1 Glukokortikosteroide in der Medizin

1.1.1 Historie und Anwendungsgebiete

Im Jahre 1855 entdeckte der englische Arzt Thomas Addison, dass eine Zerstörung der Nebennierenrinde zu einer Erkrankung führt, die später seinen Namen erhielt. Trotz der Erkenntnis der Lebensnotwendigkeit dieses Organs wurden erst 1936 von Kendall, Wintersteiner und Reichstein die ersten Nebennierenrinden (NNR)-Hormone isoliert, darunter auch 17-Hydroxy-11-dehydro-Kortikosteron, das später den Namen Kortison erhielt. 1937 fanden Kendall und Wintersteiner das später Kortisol genannte Steroid, das erst lange danach als das physiologische Glukokortikosteroid anerkannt wurde. Gemeinsamer Vorläufer aller natürlichen Glukokortikoide ist das Cholesterin, dessen Grundgerüst ein Steran bildet – ein aus drei miteinander kondensierten sechsgliedrigen Ringen (A,B,C) und einem fünfgliedrigen Ring bestehendes Molekül (D). Aus diesem entstehen die Steroidhormone durch Abspaltung der ganzen oder eines Teils der Seitenkette sowie zusätzliche Modifikation des Moleküls (s. Abb. 1).

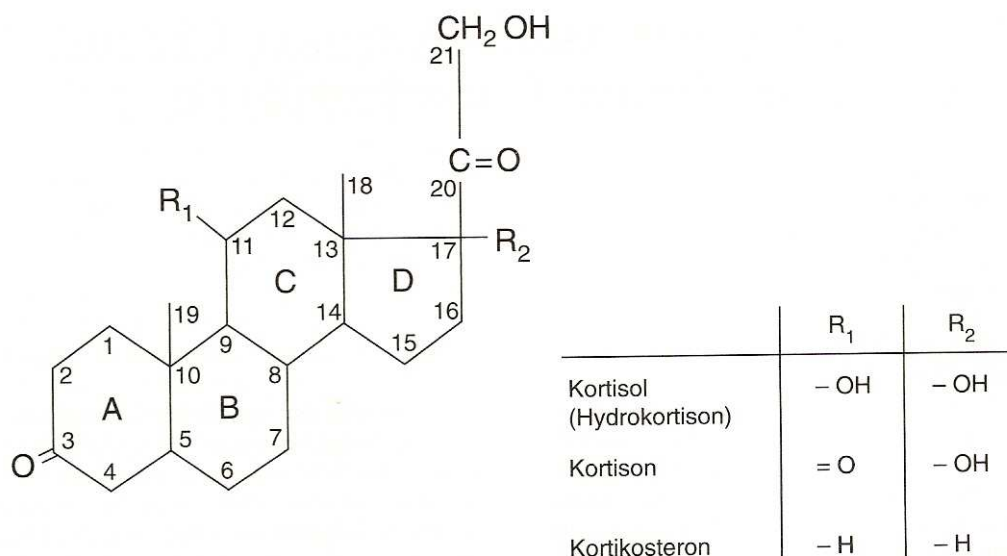


Abb. 1: Strukturformel eines Glukokortikoids und Substituenten der natürlichen Glukokortikoide (aus [73])

Im September 1948 erfolgte von Merck die erste Lieferung einer pharmazeutischen Zubereitung von Kortison an die Mayo-Klinik, Rochester, Minnesota (USA). Hier führten Hench et al. diesen Wirkstoff 1949 erstmals zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis ein [51].

Heute nehmen Kortikoide einen wichtigen Platz im Therapiekonzept der rheumatischen Erkrankungen ein und werden bei aktiver chronischer Polyarthritiden früh zur Verzögerung der Gelenkdestruktion eingesetzt. Weitere Indikationsgebiete sind heute außer der Substitutionstherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz die folgenden:

- Systemkrankheiten (z.B. systemischer Lupus erythematoses, Polymyositis, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose usw.)
- Systemvaskulitiden (z.B. Wegenersche Granulomatose, Panarteriitis nodosa, Riesenzellerteriitiden usw.)
- Infektionskrankheiten (z.B. Tuberkulose, Pneumocystis-carinii-Pneumonie usw.)
- Allergische Reaktionen (z.B. anaphylaktischer Schock, sekundäres Quincke-Ödem usw.)
- Hormon- und Stoffwechselkrankheiten (z.B. thyreotoxische Krise, endokrine Orbitopathie usw.)
- Herz- und Kreislauferkrankungen (z.B. dilatative Kardiomyopathie, Perikarditis, Postmyokardinfarktsyndrom usw.)
- Bronchial- und Lungenkrankheiten (z.B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis usw.)
- Darmerkrankungen (z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)
- Lebererkrankungen (z.B. Autoimmunhepatitis, primär-biliäre Zirrhose usw.)
- Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulonephritiden usw.)
- Blutkrankheiten (z.B. chronische idiopathische Thrombozytopenie/M. Werlhof, hämolytische Anämien durch Wärme-Autoantikörper usw.)
- Tumorerkrankungen (z.B. akute Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphome usw.)
- Neugeborenenenerkrankungen (z.B. Atemnotsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie, offener Ductus arteriosus usw.)
- Neurologische Erkrankungen (z.B. Hirnödem, Multiple Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenia gravis usw.)
- Organtransplantationen
- Augenerkrankungen

[57,77]

Die Einführung von Glukokortikoiden in der Therapie der rheumatoiden Arthritis erwies sich auch für die Dermatologie als Meilenstein, da vor diesem Zeitpunkt für die Behandlung von Hautkrankheiten wie Ekzemen, Lichen ruber planus oder Erythematodes integumentalis keine effektive Therapie zur Verfügung stand. Die günstige Beeinflussung derartiger Erkrankungen durch eine systemische Therapie mit Kortikoiden führte zur Suche nach Steroidabkömmlingen, die auch bei topischer Anwendung wirksam waren. Sulzberger und Witten führten im Jahr 1950 Hydrokortison zur systemischen Behandlung von Hautkrankheiten, 1952 dann als erstes äußerlich angewandtes Dermatokortikosteroid ein [99,100]. Das Indikationsgebiet dieser Verbindung beschränkte sich auf nicht allzu stark ausgeprägte Ekzemformen. Durch strukturelle Veränderungen des Kortison-Moleküls (s. 1.1.4) seitens der Pharma-Industrie wurden bald Verbesserungen der topischen Wirksamkeit erreicht. So standen zuerst Fluocinolonacetonid und Triamcinolonacetonid zur Verfügung mit einem ca. 40fach stärkeren antiinflammatorischen Effekt als Hydrokortison. Als Screening-Methode zur Wirksamkeitsprüfung topischer Steroide entdeckten McKenzie und Stoughton 1962 den Vasokonstriktionstest: je stärker die Ausprägung der Vasokonstriktion im Testfeld nach Applikation eines topischen Steroids, desto höher ist seine therapeutische Wirksamkeit [79]. Anhand dieses Tests stellte sich dann unter vielen neu synthetisierten Präparaten Betamethason-17-valerat als besonders stark wirksam heraus. In den 60er Jahren wurde es in Verbindung mit einem Ganzkörper-Okklusivverband in der Behandlung der Psoriasis zur vorübergehenden Besserung eingesetzt, nachdem man eine Wirkungssteigerung durch Okklusion (= Abdecken der behandelten Haut mit einer Plastikfolie) entdeckt hatte. Diese Okklusionstechnik wurde 1974 weitgehend überflüssig mit der Entwicklung des ersten hoch potenten topischen Kortikoids: Clobetasol-17-propionat.

Der große Erfolg dieser Steroidverbindungen führte damals zu einer kritiklosen Verordnung, so dass bald Berichte über unerwünschte lokale und – vor allem bei Clobetasol-17-propionat – auch systemische Nebenwirkungen erschienen und sich der Begriff „Kortisonangst“ prägte. Es kam zu einem Umschwung in der Einstellung gegenüber Steroiden, sowohl bei Patienten als auch bei vielen Ärzten. Mit dem heutigen Wissen aus jahrelanger Erfahrung und Forschung auf diesem Gebiet lässt sich jedoch unter Beachtung einiger Grundregeln wie z.B. Lokalisation, Wirkstoffgrundlage, Erkrankungsstadium und Therapiedauer das Nebenwirkungsrisiko topischer Kortikoide stark senken. So zählen sie auch heute noch als die potentesten und effektivsten der lokal

applizierbaren antiinflammatorischen Medikamente zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Dermatika [17,73].

1.1.2 Einsatz in der Dermatologie

Kortikoide finden in der Dermatologie breite Anwendung. Systemisch werden sie vor allem bei folgenden Indikationen eingesetzt:

- Allergische Dermatosen, z.B. Urtikaria, Quincke-Ödem, Arzneimittelexanthem u.a.
- Entzündliche Dermatosen, z.B. Erythema nodosum, Erythrodermie, Sweet-Syndrom u.a.
- Autoimmunerkrankungen, z.B. Pemphigus vulgaris, bullöses Pemphigoid, systemischer Lupus erythematoses, Arteriitis temporalis u.a.
- Tumoren, z.B. Sézary-Syndrom, Hirnfiliae des Malignen Melanoms u.a.
- Sonstige Hauterkrankungen, z.B. Kavernöses Hämangiom, Pyoderma gangränosum, M. Behçet u.a. [63]

Auf eine externe Kortikoidtherapie sprechen die verschiedenen Hauterkrankungen unterschiedlich an, so dass sich nach Niedner folgende Einteilung ergibt:

- Wenig Kortikoid-sensitive Dermatosen: Psoriasis vom Plaque-Typ, Lichen simplex chronicus, dyshidrosiforme Ekzeme, Lichen ruber planus, Granuloma anulare, Necrobiosis lipoidica diabetorum u.a.
- Mittelgradig Kortikoid-sensitive Dermatosen: Psoriasis vom Nicht-Plaque-Typ, Dermatitis atopica der Erwachsenen, nummuläres Ekzem, urtikarielle Papeln nach Insektenstichen, discoider Lupus erythematoses u.a.
- Kortikoid-sensitive Dermatosen: Psoriasis in intertriginösen Arealen, Dermatitis atopica der Kinder, seborrhoische Dermatitis, Sonnenbrand, Intertrigo, Pruritus ani/vulvae/scrotae, Pityriasis rosea (Pruritus) u.a. [83]

Diese vielfältigen Einsatzmöglichkeiten machen deutlich, welchen Stellenwert die genaue Kenntnis von Wirkungen und Nebenwirkungen der Glukokortikoidtherapie in der Dermatologie besitzt.

1.1.3 Wirkmechanismen

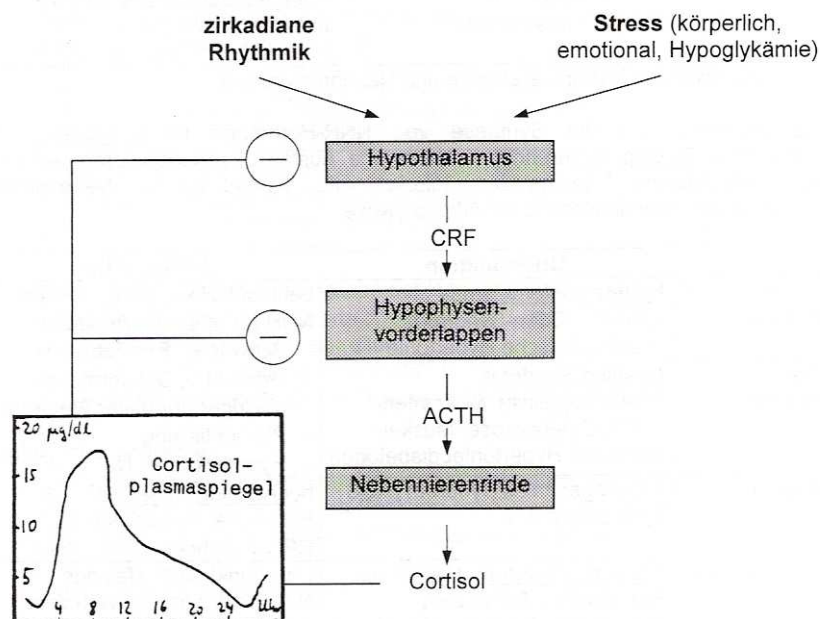


Abb. 2: Regelkreis Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde (aus [58])

Unter physiologischen Bedingungen bewirkt ein akut gesteigerter Glukokortikoid-Spiegel Reaktionen im Rahmen einer Stressprotektion: Durch negative Rückkopplung über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (s. Abb. 2) werden die Kortikoliberin (CRF)-Freisetzung und die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) gesenkt, die Freisetzung von Endorphinen und verschiedenen Mediatoren (Zytokine, Kinine, Serotonin u.a.) wird unterdrückt, die Blutglukosekonzentration steigt, Enzyme zum Abbau verschiedener glukogener Aminosäuren werden induziert und Immunsuppression und antiinflammatorische Wirkung stellen sich ein [73].

In der Medizin werden Kortikoide neben der Verwendung zur Substitution vorwiegend aufgrund ihrer antiphlogistischen, immunsuppressiven und antiproliferativen Wirkungen eingesetzt. Die Wirkung ist sowohl bei physiologischen als auch bei synthetisierten Steroiden auf molekularer Ebene begründet (s. Abb. 3): Nachdem die Steroide durch passive Diffusion in die Zelle gelangt sind, binden sie an spezifische Zytosolrezeptoren. Diese Rezeptoren konnten in allen Organen einschließlich der Haut nachgewiesen werden [30]. Der Steroid-Rezeptor-Komplex wird in den Zellkern eingeschleust (Translokation), bindet dort an spezifische Strukturen der DNA und induziert die Bildung von mRNA, die zu einer veränderten Proteinsynthese führt. Auf diesem Weg wird die Freisetzung von Prostaglandinen und Leukotrienen (= Entzündungsmediatoren) unterdrückt

(*antiphlogistische Wirkung*): Unter Einwirkung von Steroiden produzieren die Zellen Proteine, die unter dem Namen Lipokortine (u.a. Lipomodulin, Makrokortin) zusammengefasst werden. Diese hemmen die Phospholipase A₂, wodurch die zelluläre Biosynthese von Arachidonsäure und damit gleichzeitig die Freisetzung von Prostaglandinen, Leukotrienen und Hydroxysäuren als starke Entzündungsmediatoren verhindert wird.

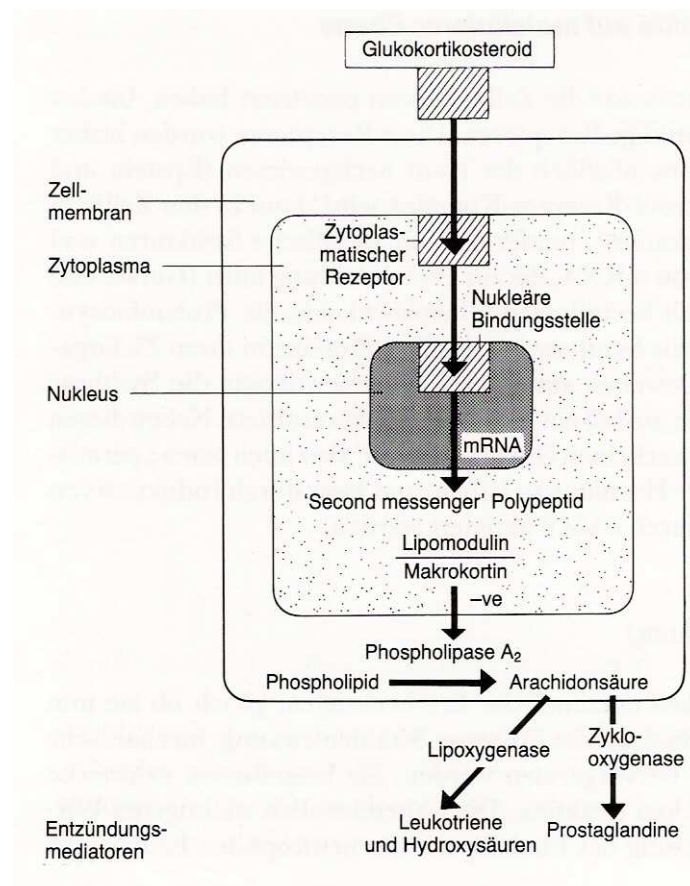


Abb. 3: Mechanismus der antiphlogistischen Wirkung von Glukokortikoiden (aus [17])

Weitere Komponenten der antiphlogistischen Wirkung sind die Hemmung der Chemotaxis von neutrophilen Leukozyten und Monozyten, die Unterdrückung der lokalen Kumulierung von Makrophagen durch einen „inhibition-Faktor“ und die verminderte Bildung der so genannten inflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 und TNF. So unterdrücken alle Glukokortikoide an der Haut Entzündungssymptome wie Rötung, Schwellung, Temperaturerhöhung und Infiltration. Dabei ist es unerheblich, ob die Entzündungsreaktion durch physikalische Noxen, Intoxikationen, Infektionen oder immunologische Reaktionen ausgelöst wurde.

Auch die *immunsuppressive Wirkung* wird teilweise durch die oben genannten Effekte verursacht. Hinzu kommt noch, dass Steroide eine Abnahme der T-Lymphozytenzahl,

deren verminderte Freisetzung lysosomaler Enzyme und verschiedener Lymphokine (IL-2, IL-3, IL-6 u.a.) und deren herabgesetzte Phagozytose-Aktivität bewirken. Auch die Produktion des Makrophagen-aktivierenden Faktors (MAF) wird gedrosselt, so dass Monozyten und Makrophagen in ihrer chemotaktischen, bakteriziden und phagozytotischen Aktivität gehemmt werden. Zwar kommt es durch eine Zunahme der neutrophilen Granulozyten insgesamt zu einer Leukozytose, doch sind auch jene durch eine verminderte bakteriolytische, zytolytische und phagozytotische Aktivität gekennzeichnet. Die Anzahl der eosinophilen wie auch der basophilen Leukozyten geht zurück, gleichzeitig wird deren Degranulation vermindert, so dass die Histaminkonzentration im Blut sinkt. Dieser Effekt wird z.B. zur Therapie von Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis ausgenutzt [17,45,64,73,83].

Die *antiproliferative Wirkung* beruht zum einen auf einer verminderten DNA-Syntheserate und damit auf einer verminderten Mitoserate der Zellen. Dies macht sich gerade an schnell proliferierenden Geweben wie z.B. der Epidermis bemerkbar: sie atrophiert sowohl infolge mangelnden Zellnachschiebs aus der Basalzellschicht als auch infolge einer Zellverkleinerung durch eine verminderte Makromolekularsynthese innerhalb der Epidermiszellen. Zum anderen wird in Fibroblasten durch Veränderung der mRNA- und Proteinsynthese die Kollagen- und Mukopolysaccharidproduktion vermindert und somit die Grundsubstanz reduziert. In der Dermis kommt es demzufolge als Früheffekt zu einer verminderten Wassereinlagerung, später dann zu einer echten Bindegewebsatrophie. Zusammen mit der Hemmung der Proliferation epidermaler Zellen resultiert daraus die unerwünschte hautverdünnende Wirkung der externen Steroide [17,18,45,64,73,81,83,85,116].

Therapeutisch macht man sich diesen antiproliferativen Effekt zur Therapie hyperproliferativer Dermatosen, wie z.B. chronischer Ekzeme, zunutze. Sie gehen mit der Bildung entzündlicher Zellinfiltrate und einer Verdickung der Epidermis (Akanthose) einher. Kortikoide bewirken eine Normalisierung der gestörten Verhornung durch Verminderung der Zellteilungsrate der basalen Keratinozyten und eine Minderung der Kollagenbildung [64,83].

Die verschieden substituierten externen Kortikoide weisen ein unterschiedliches Ausmaß an antiproliferativer und antiinflammatorischer Wirkung auf. Jedes Steroid hat sein eigenes unverwechselbares Wirkprofil, in dem antiinflammatorische und antiproliferative Wirkung in einem ganz bestimmten Verhältnis zueinander stehen. Ganz allgemein gilt, dass mit dem antiinflammatorischen Effekt auch der antiproliferative zunimmt. Die neueste Kortikoid-

Generation folgt erstmals jedoch nicht diesem Prinzip, da sie eine gute antiinflammatorische Wirkung bei nicht so ausgeprägter antiproliferativer Wirkung zeigt (s. 1.1.4). Dadurch kann die unerwünschte Wirkung Hautatrophie reduziert werden [82].

1.1.4 Struktur-Wirkungsbeziehungen

Nachdem Hydrokortison 1952 als topisches Glukokortikoid eingeführt worden war, wurden bald neue Steroide mit dem Ziel synthetisiert, die Wirkpotenz bei externer Anwendung zu steigern und gleichzeitig die begleitende mineralokortikoide Wirkung zu vermindern (s. Tab. 1). Ein erster Schritt war die Einführung einer Doppelbindung zwischen Position 1 und 2: Die 4-5-mal stärkeren Steroide Prednison und Prednisolon waren entstanden mit einer etwa auf die Hälfte reduzierten mineralokortikoiden Wirkung. Mit der Einführung von Halogenen in das Sterangerüst wurde eine neue Ära der Kortikoidtherapie eingeleitet, denn die Fluorierung in den Positionen C6 und/oder C9 erzielte eine beachtliche Wirkungssteigerung. Als Beispiele für die einfache Fluorierung seien Fluocortolonhexanoat und Triamcinolonacetonid genannt, Beispiele der später eingeführten doppelten Fluorierung sind Fluocinolonacetonid, Diflucortolon und Fluometason. Die dabei entstehende Mineralokortikoidwirkung konnte durch Hydroxylierung oder Methylierung an Position C16 – wie etwa bei Dexamethason – abgeschwächt werden. Veresterungen in Position C16, C17, und/oder C21 – etwa als Propionat, Butyrat o.ä. – und die Hydroxylierung in Position C16 mit Bildung eines Azetonids erhöhten die Lipophilität der Steroide und förderten damit die Penetration durch das Stratum corneum der Haut. So ist z.B. das reine unveresterte Betamethason systemisch hoch wirksam, zeigt aber bei topischer Anwendung nur eine geringe Aktivität. Die Ester dagegen, wie z.B. Betamethason-17-valerat oder Betamethason-17-21-dipropionat, erweisen sich als potente topische Kortikoide.

Tab. 1: Verstärkung externer Glukokortikoide durch verschiedene Substitution und Variation am Grundmolekül Hydrokortison (nach [82])

Substituent	C1	C6	C9	C11	C16	C17	C21
Δ	+						
Halogen		+	+				+
Methylgruppe					+		
Ester					+	+	+
Acetonid					+	+	

Im Laufe der Zeit stellte sich heraus, dass so extrem starke Steroide nicht unbedingt immer erforderlich sind, so dass die Halogene wieder eliminiert und neue – auch ohne Halogen, aber z.B. durch Einführung eines Heteroarylesters wie bei Mometasonfuroat sehr wirksame – Steroide synthetisiert wurden. Charakteristisch ist die Doppelveresterung in Position 17 und 21, die zu verstärkter Lipophilie und damit besserer Penetration führt. Systemische und lokale Nebenwirkungen treten bei diesen neuen Kortikoiden seltener auf, da sie im Sinne eines „Prodrug“ durch Esterasen in der Haut erst in die wirksame Form überführt werden müssen und dann noch dort im Sinne eines First-Pass-Effektes zu weitgehend unwirksamen Formen abgebaut werden. Somit konnte erstmalig eine Entkopplung von Wirkungs- und Nebenwirkungspotenzial erreicht werden. Auch das in dieser Studie eingesetzte Methylprednisolonaceponat (s. Abb. 4) ist ein Vertreter dieser Steroid-Generation [8,17,64,73,83,89].

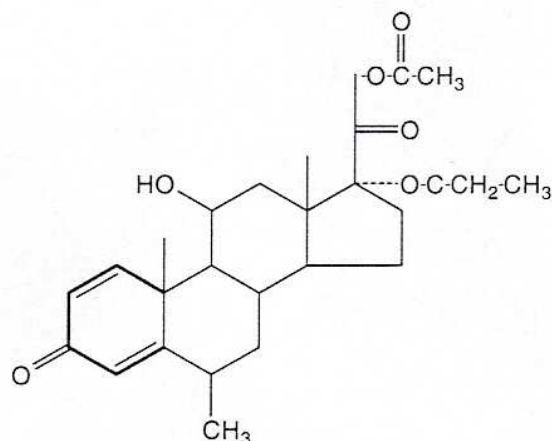


Abb. 4: Strukturformel von Methylprednisolonaceponat

1.1.5 Wirkstärkengruppen

Zur Beurteilung der Wirkstärke der äußerlichen Glukokortikoide gehört neben der Betrachtung des Steroids allein auch die Berücksichtigung der Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Hautdicke, Hornschichtbarriere und -schädigung, Lokalisation der Dermatose, Alter der Haut, galenische Zubereitung usw. . So ist beispielsweise die Penetration durch die Hornschicht an der dünnen Gesichts- und Skrotalhaut und in intertriginösen Bereichen wegen einer Art Okklusionseffekt besonders hoch, womit sich auch die Wirkstärke erhöht. Bei Penetrationsvergleichen (s. Abb. 5) werden die unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen in Relation zur Innenseite des Unterarms gesetzt, die einen Wert von 1,0 erhält [41,82,83,115].

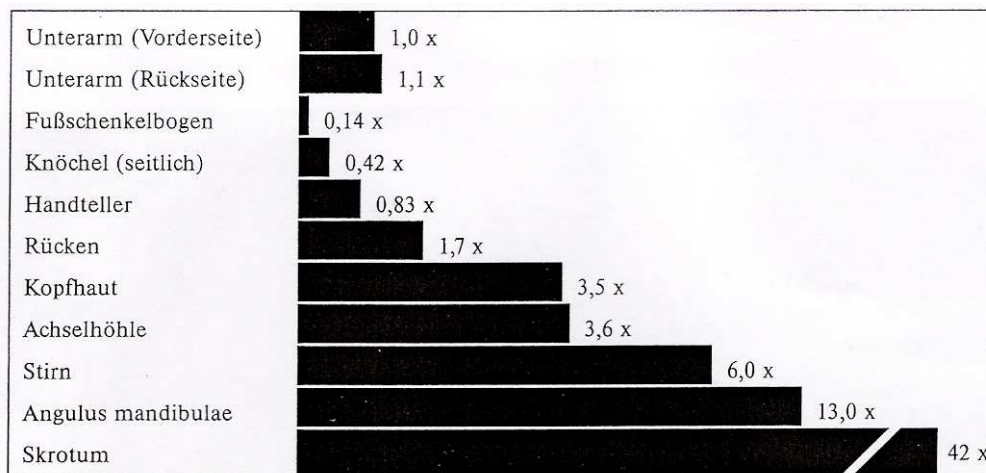


Abb. 5: Penetrationsrate von Hydrokortison in Abhängigkeit von der Lokalisation (aus [82])

Abgesehen von solch variablen Parametern wurden Glukokortikoide in vier verschiedene Wirkstärkengruppen eingeteilt. Um die jeweilige Wirkstärke zu ermitteln, nahm man verschiedene Prüfmethode zur Hilfe. Die häufigste darunter ist der einfache, nicht-invasive und gut wiederholbare Vasokonstriktionstest (s. 1.1.1). Intensität, Größe und Dauer des so genannten „blanching effect“, dessen Ursache noch nicht völlig geklärt ist, korrelieren mit der relativen Wirkstärke und können mit Hilfe eines Punktesystems quantifiziert werden. Andere Tests messen die antiinflammatorische Wirkstärke anhand von artifiziell gesetzten Entzündungen (z.B. anhand eines UV-Erythems, eines Nikotinsäureerythems, einer Histaminquaddel, eines Krotonöl-Erythems, eines

Pyrexalerythems u.a.), erlangten jedoch wegen ihrer komplexen und invasiven Vorgehensweise und schlechten Wiederholbarkeit keine große Bedeutung [56,73,94,114]. Auch die antiproliferative Wirkung wurde mit verschiedenen Methoden untersucht. Dadurch erhielt man zusätzliche Informationen über das Nebenwirkungsrisiko, hier vor allem über das Ausmaß der Hautverdünnung als besonders gut reproduzierbarer objektiver Parameter für kortikoidbedingte Nebenwirkungen. Auf diese Methoden soll in 1.2 näher eingegangen werden.

Eine Auswahl verschiedener Kortikoide und ihre Zuordnung zu den vier Wirkstärkegruppen gibt die Tabelle 1 im Anhang wieder.

Wirkstoffe der Klasse I können nahezu unbedenklich und in jedem Alter angewendet werden, es sei denn, eine Kortikoidtherapie ist kontraindiziert (z.B. bei Oberflächeninfektionen wie Herpes, Tinea oder Impetigo). Bei bestimmten Erkrankungen (z.B. Psoriasis) oder an Körperpartien mit verdickter Haut (z.B. Handflächen, Fußsohlen, Lichenifikationen) ist ihr Einsatz allerdings ineffektiv. Stärkere Steroide sollten allerdings bei Psoriasis als Monotherapie auch nicht zur Anwendung kommen, da nach Absetzen ein so genannter Rebound-Effekt mit erneutem Aufflammen der Symptome auftritt.

Die mäßig wirksamen Präparate der Gruppe II sind zwar effektiver als Hydrokortison mit ähnlich geringem Nebenwirkungsrisiko, bringen jedoch unter bestimmten Bedingungen, z.B. bei der Behandlung des Lichen ruber planus, auch keinen therapeutischen Nutzen.

Bei Anwendung von stark wirksamen Klasse III-Wirkstoffen steigt die therapeutische Erfolgsrate gleichsam mit den unerwünschten Nebenwirkungen steil an. Im Gesichtsbereich, an Gelenkbeugen und intertriginösen Bereichen sowie bei Kindern wird ihr Einsatz daher möglichst vermieden.

Die als sehr stark wirksam bezeichneten Steroide der Klasse IV sind natürlich auch am effektivsten. Eine Therapie muss hier sorgfältig überwacht werden, da es neben regelmäßigen lokalen Nebenwirkungen bei längerer Verwendung ausreichend großer Mengen auch zu systemischen kommen kann [17,73].

Die Entwicklung neuer Präparate wie z.B. Methylprednisolonaceponat und Mometasonfuroat, die im Gegensatz zum früher geltenden Prinzip („je größer das antiphlogistische, desto größer das antiproliferative bzw. hautverdünnende Potenzial“) eine gute antientzündliche bei schwacher atrophischer Wirkung zeigten, gab Anlass zu einer neuen, zusätzlichen Klassifikation. So ermittelte die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) im Jahre 2002 für die zehn am häufigsten verschriebenen

Kortisonpräparate den so genannten „therapeutischen Index“ (TIX) (s. Anhang). Er ist der Quotient aus der Summe der Wirkungen, dividiert durch die Summe der Nebenwirkungen, die jeweils nach den traditionellen Kriterien wie z.B. Vasokonstriktionstest und Hautatrophie bewertet wurden. Je höher also der TIX-Wert eines Präparates, desto günstiger ist das Verhältnis zu Gunsten der erwünschten Wirkungen; ein TIX von 1.0 wie z.B. bei Hydrokortison bedeutet ein gleichstarkes Wirkungs- und Nebenwirkungsrisiko. Für Aussagen zur absoluten Wirkstärke muss allerdings nach wie vor die traditionelle Wirkstärkenklassifikation herangezogen werden [29,90].

1.1.6 Unerwünschte Wirkungen

Die meisten Nebenwirkungen der Glukokortikoide sind eigentlich keine Nebenwirkungen im engeren Sinne, da sie, abgesehen von der sehr seltenen Kortikoidallergie, aus einem Zuviel an gewolltem Effekt resultieren.

Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen bei systemischer Steroidtherapie sind das iatrogene Cushing-Syndrom mit all seinen Symptomen wie etwa Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Stiernacken, Striae rubrae distensae usw., die Suppression adrenaler Regelkreise mit resultierender iatrogener NNR-Insuffizienz, Ulcera ventriculi, eine gestörte Wundheilung und gestörte Infektabwehr, Osteoporose, Diabetes mellitus („Steroiddiabetes“), sekundäre Amenorrhö, Hypertonie und das Glaukom [57].

Systemische Nebenwirkungen wie das Cushing-Syndrom und die iatrogene NNR-Insuffizienz können abhängig von Stärke, Dauer, Lokalisation und Hautzustand auch bei extern applizierten Steroiden durch transdermale Resorption auftreten [17,64,73,81,83].

So konnte nachgewiesen werden, dass bei längerer Behandlung die wöchentliche großflächige Applikation von 50g eines hoch potenten Kortikoids wie 0.05% Clobetasolpropionat bereits zu einer signifikanten NNR-Suppression führt [14]. Bei Kindern tritt eine Beeinträchtigung der Hypophysen-Nebennieren-Achsen-Funktion nicht nur schneller und bei geringerer Applikationsmenge auf, sie geht zudem auch mit Wachstumsstörungen und einer länger dauernden Erholungsphase der NNR einher [31]. Daher sollte bei Kindern die Indikation für eine topische Kortikoidtherapie sehr streng gestellt werden.

Lokale Nebenwirkungen unter externen Kortikoiden sind wesentlich häufiger als systemische, zumal aus den oben genannten Gründen eine längerfristige großflächige

Applikation weitgehend vermieden wird. Dabei steht die Hautatrophie als frühe und häufigste Komplikation im Vordergrund. Sie resultiert aus der antiproliferativen Wirkung der Steroide (s. 1.1.3) und tritt daher ganz regelmäßig auf. Der atrophische Effekt auf Epidermis und Dermis äußert sich – je nach Lokalisation und Wirkstärke früher oder später – in erhöhter Transparenz der Haut mit Auftreten von Striae distensae, Purpura und Teleangiektasien. Weitere unerwünschte Wirkungen infolge der Proliferationshemmung sind Wundheilungsstörungen, Fettgewebsatrophie, abnorme Pigmentierungen, (Kolloid-) Milien, spontane Pseudonarben, erhöhte Verletzlichkeit der Haut mit Steroidpurpura, Kortikoidulcera (vor allem am Genitale), Xerodermie u.a. [95].

Aufgrund der antiinflammatorischen Wirkung von Steroiden können Infektionen, z.B. durch Dermatophyten, im behandelten Areal klinisch maskiert werden und sich durch das Fehlen einer Entzündungsreaktion ungehindert ausbreiten. Gleiches gilt für die Scabies, virale Warzen und Herpes-Simplex-Infektionen.

Infolge hormoneller Wirkungen verursachen oder verschlimmern Kortikoide eine Akne, vor allem nach Absetzen des Präparates als so genanntes Rebound-Phänomen. Ferner entsteht eine Hypertrichosis.

Bei längerfristiger Anwendung niedrig potenter Steroide im Gesicht entwickelt sich oft das klassische Bild der rosazeartigen perioralen Dermatitis mit perioral und periorbikular lokalisierten Papeln und Papulopusteln. Auch sie hat nach Absetzen vorerst eine Verschlimmerung und später eine langsame Rückbildung zur Folge.

Am Augenlid ist eine Steroidbehandlung nur unter strenger Überwachung durchzuführen, da hier das Risiko eines Glaukoms oder einer Katarakt besteht.

Eine relativ seltene Nebenwirkung ist die Allergie gegen Kortikoide selbst. Sie ist allerdings nicht so leicht zu verifizieren, wo Kortikoide eine allergische Reaktion doch gerade unterdrücken.

Weitere lokale Nebenwirkungen von Glukokortikoiden sind eine erhöhte Photosensitivität, Pusteln, ein teleangiektatisches Erythem der Gesichtshaut (Rubeosis steroidica), netzförmig gerötete Hornschichtaufbrüche (Eczéma craquelé) u.a. [17,64,73,81,83,101].

Dennoch nimmt die Hautatrophie eine Sonderstellung unter den lokalen steroidbedingten Nebenwirkungen ein als häufigster, früher und eng mit der Wirkstärke korrelierender Effekt. Somit wird in der klinischen Praxis eine schnelle, wiederholbare, nicht-invasive Methode benötigt, um eine Hautverdünnung zu messen und dadurch Aussagen zum Nebenwirkungspotenzial eines Glukokortikoids zu treffen und eine beginnende Atrophie frühstmöglich festzustellen [18,22,116].

1.2 Bisherige Verfahren zur Darstellung steroidinduzierter Hautatrophie

Seit nunmehr über 30 Jahren beschäftigt sich die Forschung mit der Frage nach der idealen Methode zur Erfassung der von Kortikoidexterna verursachten Hautveränderungen. So konnten Aussagen über Wirkungs- und vor allem Nebenwirkungspotenzial der verschiedenen Präparate getroffen werden, die eine wesentlich größere Sicherheit und Effektivität in der topischen Kortikoidtherapie ermöglichten.

Dennoch scheint die ideale Methode noch nicht gefunden, vor allem was die (idealen) Kriterien schnelle Durchführbarkeit, Wiederholbarkeit, Objektivität, Reproduzierbarkeit und Nicht-Invasivität sowie Erkennung der früh auftretenden – und damit schneller detektierbaren – Epidermisatrophie anbelangt.

1.2.1 Histologie

Schon 1953 wurden von Goldman et al. Hautveränderungen durch Hydrokortisonapplikation erstmals histologisch untersucht [46], weitere Untersuchungen aus den siebziger Jahren stammen von Wilson-Jones [116] und Altmeyer [2].

Die Histologie gilt noch immer als Goldstandard in der Erfassung von Hautdickenänderungen. So wurde sie in vielen Studien zur Validierung anderer Messmethoden eingesetzt [21,70,97,103]. Dennoch birgt sie einige entscheidende Nachteile: Als invasive Methode sind Wiederholungen dem Probanden kaum zumutbar, auch eine schnelle Durchführbarkeit ist nicht möglich. Außerdem entsprechen die in-vitro Ergebnisse nicht exakt den Verhältnissen in-vivo: Zum einen verliert die Haut nach Exzision ihre natürliche Spannung und schrumpft zusammen, zum anderen kommt es durch Entwässerung bei der histologischen Bearbeitung zu einem gewissen Substanzverlust. Beides führt zu Veränderungen im Hautdurchmesser [21,103]. Somit wird die Histologie als eigentlicher Goldstandard zweifelhaft. Allerdings war sie bisher die einzige Methode, die eine Beurteilung der Epidermisdicke erlaubte [2,18,36,97,116].

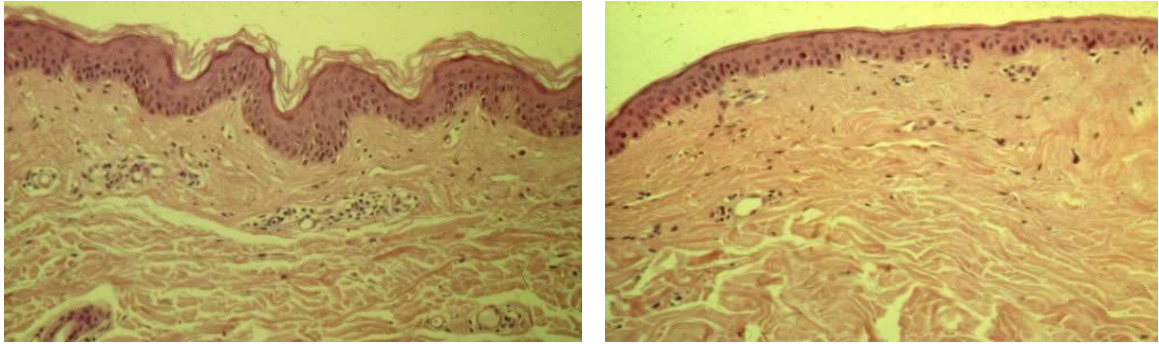


Abb. 6: Histologie der Haut vor (links) und nach (rechts) dreiwöchiger Clobetasolbehandlung. Nach Behandlung Fehlen der Hornlamellen und deutlich dünnere Epidermis [nicht veröffentlichte Studie von Prof. Wolff, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck].

1.2.2 Profilometrie

Mittels Profilometrie lässt sich die Struktur der Hautoberfläche nicht-invasiv darstellen. Ihre Rauheit kann durch standardisierte Rauheitskennwerte quantitativ gemessen werden. Dies hat man sich auch in Studien zu Steroidwirkungen zunutze gemacht, da topische Steroide durch ihre atrophisierende Wirkung die Hautoberfläche glätten. Besonders eindrucksvoll lässt sich dieser Effekt im Psoriasis-Plaques-Test nachweisen: Psoriasis-Plaques, die bekanntermaßen eine extrem schuppige, aufgeraute Oberfläche aufweisen, werden mit verschiedenen externen Steroiden behandelt. Im Verlauf werden die Hautveränderungen beurteilt [19,92,119]. Besonders geeignet für diese Messungen ist die Profilometrie, andere Methoden dagegen wie beispielsweise die visuelle Beurteilung oder der transepidermale Wasserverlust (TEWL, s. 1.2.4) sind zu ungenau und zu stör anfällig (z.B. durch die Subjektivität des Beurteilers bzw. durch klimatische Einflüsse) [118].

Während die Profilometrie in Verbindung mit dem Psoriasis-Plaques-Test eine deutliche Abnahme der Hautrauheit nachwies [118], lieferten Tests an gesunder steroidbehandelter Haut uneinheitliche Ergebnisse: So wurden sowohl eine Zunahme der Rauheitsparameter unter Clobetasol-Behandlung [61] als auch gar keine Veränderung bei verschiedenen Steroiden beobachtet [68].

1.2.3 Ultraschall

Die ersten Hautdickenmessungen mittels Ultraschall erfolgten 1979 durch Alexander und Miller [1]. Als gut mit anderen Methoden (z.B. der Radiometrie, s. 1.2.4) korrelierende, nicht-invasive, schnell und einfach (an jeder Körperstelle) durchführbare, wiederholbare, reproduzierbare und objektive Methode erlangte sie die bisher größte Bedeutung in der Darstellung steroidinduzierter Hautatrophie [53,59,60,65,66,68,69,71,74,103].

Mit dem üblicherweise benutzten 20-MHz-Ultraschallgerät lässt sich die Dicke der gesamten Kutis – also Epidermis plus Dermis – bestimmen, nicht jedoch die alleinige Epidermisdicke. Selbst die hochauflösenden 50-MHz-Geräte sind für eine exakte Messung einer Epidermisverdünnung unter Steroidtherapie nicht sensibel genug [68]. Dies ist der einzige, aber entscheidende Nachteil der Ultraschalluntersuchung, da die Epidermis früher und sensibler als die Dermis auf Steroide reagiert, bei Messungen der gesamten Kutis jedoch aufgrund ihres geringen Durchmessers nur wenig zum Messergebnis beiträgt. Die Darstellung der Epidermisatrophie wäre daher der bessere Indikator für lokale Steroidwirkungen [18,22,45,81,116].

1.2.4 Andere Methoden

Eine Reihe weiterer Methoden kam vor allem in den siebziger und achtziger Jahren in Untersuchungen zur steroidinduzierten Hautverdünnung zum Einsatz. Doch wie Dykes und Marks 1979 erkannten, hatte man die ideale Methode noch nicht entdeckt [22]. Viele gewannen erst in Zusammenschau mit anderen an Aussagekraft.

Eine verhältnismäßig genaue Messung der Hautdicke, die gut mit den Ergebnissen von Ultraschall-Messungen korreliert, gewährleistet die *radiographische Methode* [4,5,21,96,102]. Dabei wird ein Holz- oder Plexiglasblock auf die Haut gedrückt, um das Messareal zu ebnen und die Röntgenstrahlen parallel zur Haut-Blockgrenzfläche einfallen zu lassen. Wegen ihrer unterschiedlichen Dichte ist im Röntgenbild die Dermis-Subkutisgrenze eindeutig zu erkennen. An der Oberfläche ist eine Abgrenzung der Epidermis zur Dermis wiederum nicht möglich, so dass nur der gesamte Hautdurchmesser bestimmt werden kann. Weitere Nachteile dieser Technik sind der aufwändige Messvorgang und insbesondere die Strahlenbelastung des Probanden.

Die *mechanischen Methoden* ermitteln die Dicke einer Hautfalte. Erste Ergebnisse lieferten Kirby und Munro 1976 mit Hilfe einer *Schublehre* vergleichend bei Tier und Mensch [62]. Dykes et al. führten den *Harpending Skinfold Caliper* – eine Art Mikrometerschraube – zur Messung der Steroidatrophie ein [20,21]. Hierbei handelt es sich um ein Instrument, mit dem seit den fünfziger Jahren von Ernährungsphysiologen Hautfaltendicken gemessen wurden, um den Ernährungszustand zu bestimmen. Diese Techniken sind auf Hautregionen beschränkt, an denen sich die Haut leicht von der Unterlage abheben und sich ohne Schwierigkeiten eine Hautfalte bilden lässt, in der nur wenig subkutanes Fett enthalten ist, wie beispielsweise an den Unterarmbeugeseiten oder am Handrücken. Zwar fand sich eine gute Korrelation zur radiologischen Methode, doch wurden die unterschiedlichen Elastizitäten der verschiedenen Hautfalten nicht berücksichtigt. Dies sollte später von Lubach et al. umgangen werden, indem eine Hautfalte über eine definierte Zeit komprimiert und die Hautfaltendicke in Abhängigkeit von der Zeit registriert wurde [74,75,76].

Der *Duhring-Kammer-Test* beruht auf der Beobachtung, dass atrophische Haut unter lokaler Steroidtherapie mit erhöhter Transparenz und Teleangiektasien vergesellschaftet ist. Diese beiden Veränderungen werden unabhängig voneinander unter einem Stereomikroskop mit Hilfe einer Fünf-Punkte-Skala bewertet [34,36,114]. Die Steroidatrophie soll durch Okklusivbehandlung in Aluminiumkammern (Duhring-Kammern, Ø 12mm, 0,1 ml Volumen) beschleunigt werden. Trotz relativ guter Korrelation mit der Histologie konnte sich dieses Verfahren in der Messung von Steroidatrophie nicht durchsetzen, da es sehr subjektiv ist und die Transparenz als eigentlicher Parameter für Atrophie wesentlich schlechter beurteilt werden kann als die Teleangiektasien.

Um Informationen über die Epidermisdicke zu erhalten, kombinierten Somerma et al. den Duhring-Kammer-Test mit der Erzeugung von subepidermalen *Saugblasen*, deren Blasendecken gewonnen und hieran histometrisch die epidermale Dicke und Zellzahl bestimmt wurden [97]. Die Nachteile dieser Methode liegen in der Invasivität und dem relativ großen Aufwand.

Beim *Ammoniumhydroxid-Blasentest* werden durch lokal angewandtes Ammoniumhydroxid subepidermale Blasen erzeugt, deren Dächer abgetragen und die entstandenen Erosionen mit Steroiden behandelt. Die Beurteilung von Atrophie und Teleangiektasien in der nun schutzlosen Dermis erfolgt wie beim Duhring-Kammer-Test mit dem Stereomikroskop nach einer Fünf-Punkte Skala [35,114].

Eine mikroskopische Auswertung von Blasendächern mit Auszählung der epidermalen Hornlamellen nach okklusiver Steroidbehandlung kommt beim *Corticoid-Hornschichttest* an Cantharidin-Blasen zur Anwendung [37,114].

Die letztgenannten Methoden gewannen wegen ihrer Invasivität und des relativ großen Aufwands keine große Bedeutung.

Auch die Messung des *transepidermalen Wasserverlusts (TEWL)*, der mit zunehmender Epidermisatrophie und damit zunehmendem Verlust ihrer Barrierefunktion stetig zunimmt, ist wegen zu großer Schwankungen als Indikator für Steroidatrophie ungeeignet [38,65,118].

In *Tierversuchen* mit Mäusen, Ratten und Schweinen werden Steroideffekte histologisch oder mechanisch untersucht [62,98,106,117,121]. Hierbei tritt jedoch immer die Schwierigkeit auf, inwieweit sich die am Tiermodell gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen, so dass auch diese Methode verlassen worden ist.

1.3. Optische Kohärenztomographie

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine relativ neue nicht-invasive morphologische Untersuchungsmethode. Sie wurde vor einigen Jahren entwickelt und zuerst von Fercher et al. für Untersuchungen am Auge eingeführt [32]. Für den Einsatz an der Haut, die im Gegensatz zum Auge durch ihren hohen Melanin- und Hämoglobingehalt und ihre dichte, heterogene Struktur Licht stark reflektiert, absorbiert und streut, ist das System den veränderten Eigenschaften angepasst worden. So ist eine Methode zur Gewebediagnostik entwickelt worden, die eine erheblich höhere Auflösung als der hochfrequente Ultraschall erreicht und die nicht-invasive Darstellung epidermaler Veränderungen ermöglicht [108].

1.3.1 Messprinzip

Es wird vorausgesetzt, dass Licht eine elektromagnetische Welle ist. Zwei Wellen verstärken sich, wenn die Phasendifferenz der beiden Wellen ein ganzzahliges Vielfaches der Wellenlänge beträgt. Dies nennt man *konstruktive Interferenz*. Wenn der Gangunterschied der beiden Wellen ein ungeradzahliges Vielfaches der halben

Wellenlänge ist, entsteht *destruktive Interferenz* bzw. Auslöschung. Voraussetzung für die Beobachtung der Interferenz von Wellen ist die *Kohärenz*. Zwei oder mehrere Wellen sind kohärent zueinander, wenn sie in ihrer Frequenz und Richtung übereinstimmen und ihre Phasendifferenzen über längere Zeiten hinweg konstant sind. Gibt es zwischen zwei Wellen keine feste Phasenbeziehung, spricht man von inkohärenten Wellen.

Das spontan emittierte Licht einer Lichtquelle stammt von einzelnen voneinander unabhängigen Atomen. Deshalb ist es praktisch ausgeschlossen, dass zwischen den von zwei verschiedenen Lichtquellen unabhängig ausgestrahlten Wellenzügen eine feste Phasenbeziehung besteht. Selbst Lichtwellen aus einer Quelle sind in ihrer Phasenbeziehung nur eine begrenzte Zeit über konstant, also kohärent, und zwar innerhalb der *Kohärenzlänge* – einer Eigenschaft der jeweiligen Lichtquelle. Sie bezeichnet die Strecke, die das Licht innerhalb dieser begrenzten Zeit zurücklegt und somit die Wegdifferenz, die beide Wellen durchlaufen haben dürfen, um noch interferieren zu können. Zur Interferenz des Lichtes müssen daher die interferierenden Lichtwellen aus einer Quelle (mit bekannter Kohärenzlänge) stammen. Experimentell ist dies möglich durch Aufspalten eines Lichtstrahls mit Hilfe von z.B. teildurchlässigen Platten oder Spiegeln. Am *Michelson-Interferometer*, auf dessen Prinzip die Optische Kohärenztomographie basiert, ist dies verwirklicht worden (s. Abb. 7).

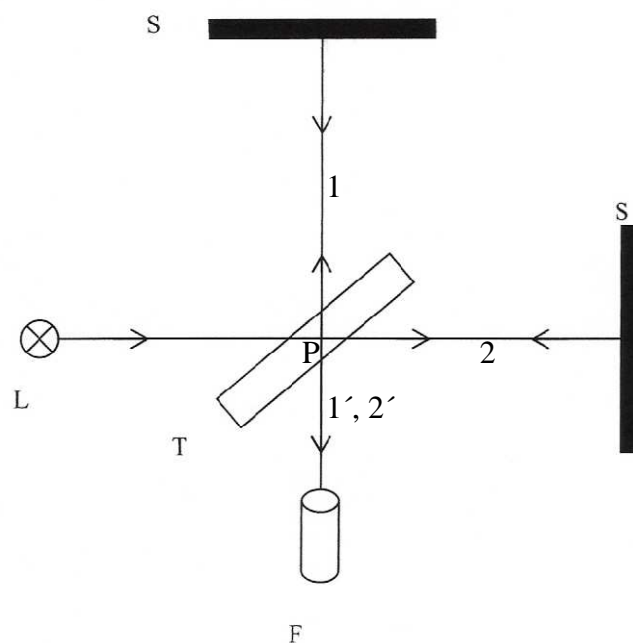


Abb. 7: Michelson-Interferometer

Von der Lichtquelle L fällt Licht unter 45° auf den teilverspiegelten Strahlteiler T, durch den es in einen durchgehenden Strahl 1 und einen senkrecht dazu reflektierten Strahl 2 zerlegt wird. An den Spiegeln S1 und S2 werden beide Strahlen durch Reflexion in sich selbst zurückgeworfen. Durch den Strahlteiler werden sie dann erneut in zwei Teile zerlegt, so dass die beiden Strahlenanteile 1' und 2' in das Beobachtungsfernrohr F gelangen. Sind beide Spiegel S1 und S2 gleichweit vom Punkt P entfernt, treffen die Strahlen S1' und S2' ohne Gangunterschied im Fernrohr F ein und verstärken sich. Eine solche Verstärkung tritt ebenso ein, wenn einer der beiden Spiegel um ein ganzes Vielfaches einer halben Wellenlänge längs der Strahlenrichtung verschoben wird. Dagegen löschen sich die beiden Strahlen im Fernrohr aus, wenn einer der beiden Spiegel um ein ungeradzahliges Vielfaches einer Viertelwellenlänge verschoben wird, da dann der Gangunterschied zwischen den Strahlen ein ungerades Vielfaches einer halben Wellenlänge beträgt. Bei gleichmäßiger Verschiebung einer der beiden Spiegel erhält man ein kosinusförmiges An- und Abschwellen der Intensität im Beobachtungsfernrohr (Interferenzmodulation). Indem man also die Helligkeitswechsel im Fernrohr zählt, kann man die optischen Wellenlängen absolut messen. Daher ist es möglich, durch den Nachweis von Interferenz bei bekannter Wellenlänge unter Nutzung des einen Teilstrahls als Referenzstrahl mit bekannter zurückgelegter Weglänge auf den zurückgelegten Weg des Lichts im Probenstrahl zu schließen. Somit kann die Position des Proben spiegels bestimmt werden. Diese Bestimmung ist umso genauer, je kürzer die Kohärenzlänge ist [25,26].

Tiefenmessungen in biologischen Geweben werden allerdings noch durch dessen optische Eigenschaften beeinflusst. So wird jeder Lichtstrahl auf dem Weg durch menschliches Gewebe durch Absorption geschwächt. Dabei stellt der umgekehrt proportionale Lichtabschwächungskoeffizient die Eindringtiefe fest. Beim Übertritt von Licht in ein Medium mit unterschiedlichem Brechungsindex wird ein Teil des Lichts reflektiert (Reflexion). Streuung entsteht, wenn ein Lichtphoton auf ein festes Partikel im Gewebe trifft und daraufhin seine Richtung ändert.

Diesen optischen Eigenschaften, welche die Haut nahezu lichtundurchlässig machen, musste bei der technischen Realisierung des OCT-Gerätes begegnet werden. In dem Wellenlängenbereich von 700 bis 1300 nm (nahe Infrarotbereich), dem so genannten diagnostischen Fenster, besteht für die Absorption ein relatives Minimum, so dass eine hohe Messtiefe von 1-1,5 mm erreicht werden kann. Auch die Streuung beeinflusst die Detektionstiefe. Da sie mit zunehmender Wellenlänge abnimmt, wurde die zuerst verwendete Superlumineszenzdiode (SLD) mit einer Wellenlänge von 830 nm durch eine

SLD mit einer Wellenlänge von 1300 nm ersetzt. Dabei nahm man die in diesem Wellenlängenbereich schon wieder leicht zunehmende Absorption zugunsten der günstigeren Streuungsbedingungen in Kauf. Die kurze Kohärenzlänge dieser Lichtquelle von ca. 15 μm ermöglicht eine gute axiale Auflösung.

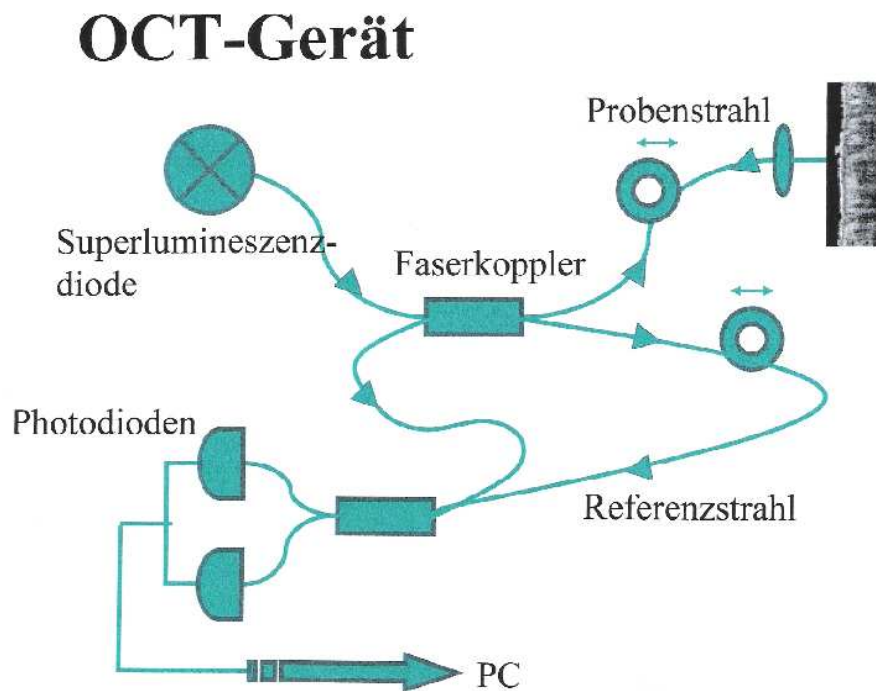


Abb. 8: Aufbau des OCT-Gerätes

Das Licht wird über optische Fasern von einem Faserkoppler in einen Proben- und einen Referenzstrahl aufgeteilt (s. Abb. 8). Der Probenstrahl wird auf das zu vermessende Gewebe gelenkt und von dort zurückgestreut. Er kann nur innerhalb der Kohärenzlänge mit dem in diesem System mittels Faserdehnung variierbaren Referenzstrahl interferieren. So liefert die Interferenzmodulierung Informationen über die optische Wellenlängenverteilung des Probenstrahls und damit über die tiefenabhängige Reflexion des Lichtstrahls im Gewebe. Durch Lateralverschiebung der Abbildung können aus den Amplituden der Einzelsignale (A-Scans) zweidimensionale Schnittbilder der Haut (B-Scans) zusammengesetzt werden, die durch eine logarithmische Grauwert- oder Falschfarbenskala dargestellt werden. [39,87,107,108,111]

1.3.2 Einsatzfelder der OCT

OCT wurde zuerst in der Augenheilkunde als einfache nicht-invasive diagnostische Methode entdeckt und wird dort heute vielfach eingesetzt. [13,32,47,48,49,50,55,80,84] Das Auge eignet sich besonders gut zur Untersuchung mit OCT, da es ein sehr lichtdurchlässiges und wenig lichtstreuendes Medium ist. Sowohl Strukturen des vorderen Augenabschnitts als auch der Retina und des Sehnerven können sehr genau differenziert werden, so dass sich OCT zur Diagnostik von Erkrankungen der Kornea [80,55], der Katarakt [55], Makuladegenerationen und -ödemen [13,47,48], Netzhautlöchern [49], Neovaskularisationen [47], seröser Chorioretinopathien [50], Sehnervenveränderungen beim Glaukom [84] u.a. eignet.

In Studien konnten nach dem Einbau in ein Endoskop durch OCT die verschiedenen Schichten von Gastrointestinaltrakt und Atemwegen mit deren Veränderungen dargestellt werden [7,104,120].

An Gefäß-Präparaten aus Autopsien war OCT in der Lage, atherosklerotische Veränderungen wie Lipidablagerungen, fibrotische Plaques und Intimafissuren darzustellen [11,12]

Kombiniert mit einem Doppler war es möglich, Blutflussgeschwindigkeiten zu messen [15].

In einem In-Vitro-Versuch konnte normaler Gelenkknorpel von Knorpelveränderungen bei Osteoarthritis differenziert werden [52].

Auch für den Einsatz in der Chirurgie wurde OCT getestet. Es konnten die Mikrostrukturen von kleinsten Arterien und Nerven dargestellt werden. Somit wäre es in Zukunft möglich, mit Hilfe von OCT mikrochirurgisch Nerven- und Arterienanastomosen herzustellen, eine Integration in ein Operationsmikroskop ist denkbar [6,10]. Eine andere Studie prüfte den Einsatz von OCT in der Kryochirurgie [16].

Ebenso hat man den Nutzen von OCT bei gynäkologischen [72,88] und urologischen [122] Fragestellungen entdeckt. So lassen sich beispielsweise am Uterus Cervixdysplasien und Endometriumkarzinome, an der Blase Cystitiden, Metaplasien, Dysplasien und Neoplasien erkennen.

Für die Dermatologie ist OCT eine attraktive diagnostische Methode, da sie bei noch geringerem Aufwand als beim Ultraschall eine bessere Auflösung ermöglicht. So lassen sich auf Bildern gesunder Haut abhängig von der Lokalisation des Messfeldes die verschiedenen Hautschichten unterscheiden.

Die Reflexion beim Auftreffen des Lichtes auf die Hautoberfläche verursacht den ersten Intensitätspeak im gemittelten a-scan (s. Abb. 10). Die Hornschicht lässt sich an der palmaren und plantaren Haut als oberflächliche, dicke, relativ transparente Schicht erkennen. In anderen Regionen ist die dort dünnere Hornschicht mit dem in dieser Studie eingesetzten OCT-Gerät nicht abgrenzbar, so dass hier der oberflächlichen Schicht die Epidermis entspricht. Sie ist nach unten durch eine signalreichere Linie begrenzt, die im gemittelten a-scan als zweiter Intensitätspeak erkennbar ist und die Grenze zur Dermis darstellt. Die Epidermisdicke lässt sich dort demnach aus der Differenz zwischen den beiden Peaks berechnen. Studien konnten die einzelnen Schichten mittels Histologie und Untersuchung blasenbildender Veränderungen eindeutig verifizieren [42,112,113]. Somit kam OCT in der Vergangenheit erfolgreich in Untersuchungen zur Differenzierung von Hauttumoren, Erkrankungen von Epidermis und Dermis und verschiedenen kosmetischen und pharmakologischen Behandlungen zum Einsatz [108,109,110,111,112].

1.4 Fragestellung

Glukokortikosteroide gehören zu den in der Dermatologie am häufigsten eingesetzten lokalen Therapeutika. Leider können sie unter bestimmten Voraussetzungen diverse unerwünschte Wirkungen hervorrufen, wobei der steroidinduzierten Hautatrophie die größte Bedeutung zuzuschreiben ist. Sie gibt nicht nur Auskunft über das Nebenwirkungspotenzial, sondern auch über das Wirkpotenzial der einzelnen Steroide. Daher wäre es sinnvoll, Steroidatrophie früh und sicher messen zu können. Die ideale Methode hierfür ist noch nicht gefunden worden. Sie sollte möglichst die Kriterien einfache Durchführbarkeit, Wiederholbarkeit, Objektivität, Reproduzierbarkeit und Nicht-Invasivität erfüllen und außerdem imstande sein, die früher als bei der Dermis auftretende Epidermisatrophie messen zu können. Mit OCT ist eine Darstellung der Epidermis möglich, zudem erfüllt sie die oben genannten Kriterien.

In dieser Arbeit wurden die Hautveränderungen unter vierwöchiger Steroidapplikation mittels OCT, Ultraschall und Profilometrie gemessen. Es soll geprüft werden, ob mit OCT steroidinduzierte Hautveränderungen – im Besonderen die Atrophie der Epidermis – darstellbar sind und sich so neue und bessere Aussagen zur Steroidatrophie treffen lassen. Im Vergleich dazu soll die Aussagekraft von Ultraschall und Profilometrie getestet werden.

Ferner wird untersucht, inwieweit Unterschiede zwischen Steroiden verschiedener Wirkstärkegruppen mit diesen Methoden erkennbar sind.

2. Material und Methoden

2.1 Messgeräte

2.1.1 OCT

In dieser Studie wurde ein vom Medizinischen Laserzentrum Lübeck und der Firma 4optics AG (Lübeck) entwickelter Prototyp eines OCT-Gerätes (Sirius, 4optics, Lübeck, Deutschland) verwendet (s. Abb. 9).

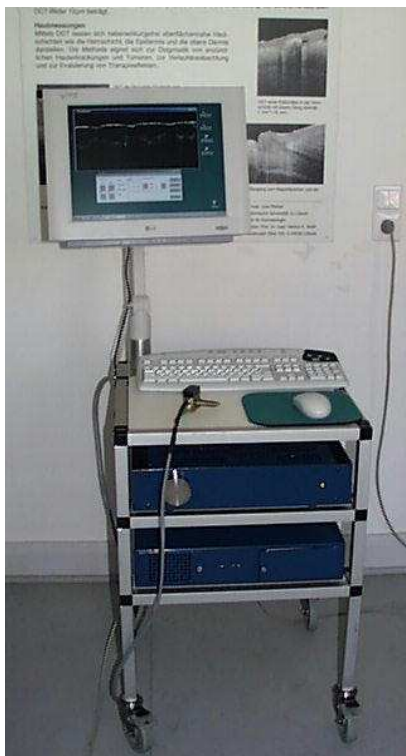


Abb. 9: OCT-Gerät (links) mit flexiblem Handstück (rechts)

Die Superlumineszenzdiode der Firma Superlum, Moskau, Russland (1300 nm, 1 mW) erreicht eine Detektionstiefe von bis zu 1,5 mm bei einer axialen Auflösung von ca. 15 μm . Als Interferometer dient eine Singlemode-Faserkonfiguration. Die Vorteile der Verwendung von Glasfasern sind zum einen die höhere Stabilität und Mobilität des Systems, da das Licht im Gegensatz zum offenen (unbeweglichen) Strahlengang die Faser nicht verlässt, zum anderen die günstigen Anschaffungskosten eines sehr weit entwickelten, in der Telekommunikation verbreiteten Systems. Das flexible Handstück erlaubt Untersuchungen an schwer zugänglichen Lokalisationen. Es enthält eine Linse, die

das Licht parallelisiert und auf einen Spiegel lenkt. Dieser ermöglicht das laterale Scannen, indem er mit Hilfe eines Schrittmotors fortlaufend kippt und das Licht dabei auf eine zweite Linse reflektiert, die es unter Lateralverschiebung auf die Probe fokussiert. Der Fokusedurchmesser bedingt die laterale Auflösung von ca. 10-15 μm . Anstatt eines teilverspiegelten Strahlteilers sorgt ein Faserkoppler für die Teilung des Lichtstrahls. Zur dynamischen Weglängenänderung im Referenzarm kommt anstelle eines verschiebbaren Spiegels ein mechanischer Faserdehner zum Einsatz. Die Intensität des reflektierten Lichts wird schließlich mittels Photodiode gemessen (s. Abb. 8).

Eine Messung dauert bei einer Scanlänge von 4 mm nur wenige Sekunden. Sie ist nebenwirkungsfrei und berührungslos, lediglich ein zwischengeschalteter Abstandshalter bringt die Epidermis in eine reproduzierbare Fokusebene. Er wird locker auf das zu messende Hautareal aufgesetzt [112].

Zur Auswertung wird in dem B-Bild eine beliebige Region ausgewählt, in der der gemittelte A-Scan berechnet wird (s. Abb. 10).

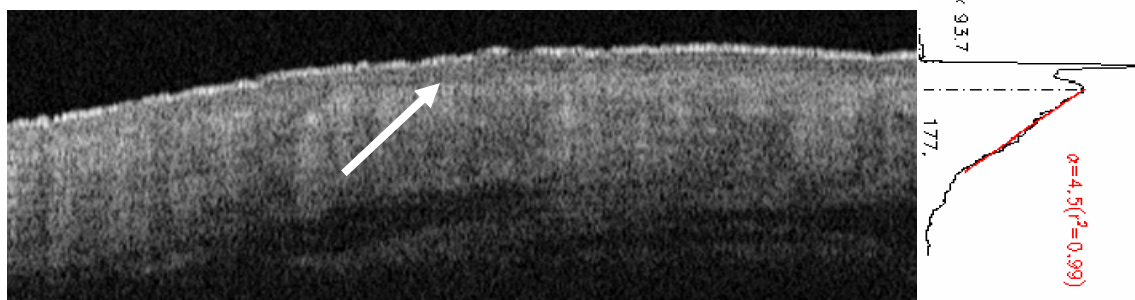


Abb. 10: Gesunde Haut des Unterarms im OCT-Bild (6 mm \times 1,94 mm), rechts daneben gemittelter A-Scan mit Mess-/Auswertungsfunktionen. Der erste Peak entspricht dem Eintrittssignal an der Hautoberfläche, der zweite Peak der stärkeren Reflektivität der oberen Dermis, der Abfall der Kurve dem Lichtabschwächungskoeffizienten. Die Epidermis-Dermis-Grenze ist mit einem Pfeil markiert.

Anhand der Kurve können die Intensitäten der Signale (Höhe der Peaks), die Abstände zwischen den einzelnen Peaks für Dickenmessungen und der Lichtabschwächungskoeffizient (Abfall der Kurve) in der oberen Dermis berechnet werden. Hierbei müssen die Werte rechnerisch mit dem Brechungsindex der Haut korrigiert werden. Wegen ihres hohen Wassergehalts wird dieser näherungsweise dem Brechungsindex von Wasser (1,33) gleichgesetzt [105,112].

Die Mess- und Auswertungssoftware (OCT Wizard 2000.8, OCT Eval 2000) wurde vom Medizinischen Laserzentrum Lübeck/4optics entwickelt.

2.1.2 Ultraschall

Ultraschallgeräte arbeiten nach dem Impuls-Echo-Prinzip. Ein keramischer Transducer erzeugt einen Schallimpuls. Dieser wird auf seinem Weg durch verschiedene Medien durch Absorption, Reflexion und Streuung verändert, schließlich wieder detektiert und verarbeitet, wobei Informationen aus Energie und Laufzeit des reflektierten Signals (Echo) die bildliche Darstellung erlauben. Reflexionen entstehen an Grenzflächen unterschiedlicher Impedanz. Um eine Ankopplung des Schalls beim Auftreffen auf die Epidermis (Impedanzsprung) zu gewährleisten, wird in der Dermatologie Wasser als Vorlaufstrecke benutzt.

Die Frequenz und die geometrische Form des ausgesandten Schallsignals bestimmen wesentlich die Fähigkeit zur Differenzierung zweier nebeneinander liegender Punkte (laterale Auflösung) und zweier Punkte zur Tiefe hin (axiale Auflösung). Auflösung, Frequenz und Eindringtiefe beeinflussen sich gegenseitig. Die axiale Auflösung hängt von der Dauer der Schallimpulse ab und lässt sich somit durch Erhöhung der Frequenz steigern. Eine höhere Ultraschallfrequenz verringert jedoch die Eindringtiefe durch vermehrte Absorption des Signals. Zur Steigerung der lateralen Auflösung wird der Schallstrahl durch eine akustische Linse gebündelt und in einer bestimmten Ebene fokussiert, wobei die beste Auflösung im so genannten „Fokuspunkt“ erreicht wird.

In der Dermatologie werden Ultraschallgeräte mit einer mittleren Frequenz von 20 MHz eingesetzt. Hier liegen die Eindringtiefe bei ca. 1 cm, die axiale Auflösung bei ca. 80 μm und die laterale Auflösung bei ca. 200 μm .

Durch laterales Scannen entstehen zweidimensionale b-Bilder in 256 Farbstufen, wobei mittels einer Farbkodierung den Echoamplituden Falschfarben zugeordnet werden [9,54,93].

Für die Ultraschallmessungen verwendete ich ein 20 MHz-Gerät (DermaScan C® Ver.3) der Firma Cortex Technology, Hadsund, Dänemark, bestehend aus einem beweglich mit dem System verbundenen Messkopf mit einem 20 MHz-Transducer, einer zentralen Einheit zur Datenerhebung, einem Bildschirm und einer Einheit zur Datenspeicherung und Auswertung.

Zur Ankopplung des Schalls an die Hautoberfläche wurde der Messkopf mit einer transparenten Folie bespannt und mit Wasser gefüllt. Anschließend musste zur besseren Schallübertragung eine dünne Schicht Ultraschallkontaktgel (Lefax Sonogel, Asche AG, Hamburg, Deutschland) auf die Haut aufgebracht werden. Der Schallkopf wurde dann ohne Druck senkrecht auf die Hautoberfläche gehalten.

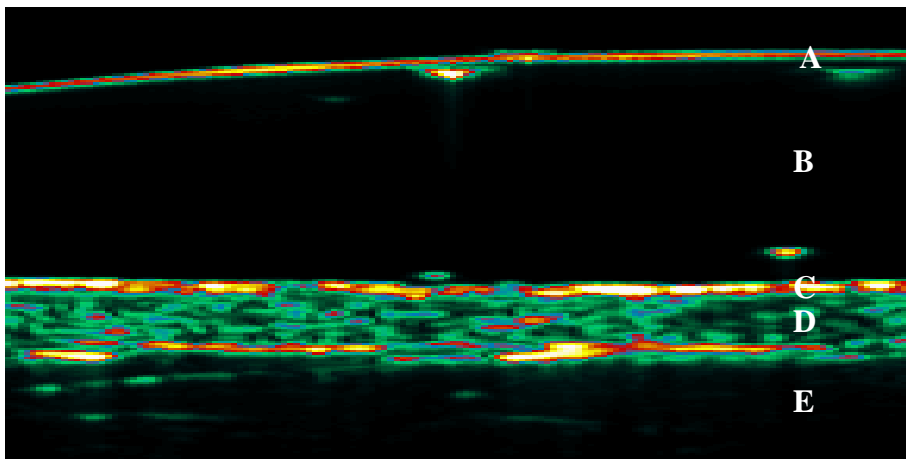


Abb. 11: Gesunde Haut des Unterarms im Ultraschall, Markierungen siehe Text.

12 mm x 6 mm

Im 20-MHz-Ultraschallbild der Haut lassen sich folgende Schichten differenzieren:

- Eintrittssignal an der gespannten Folie (s. Abb. 11, Markierung A)
- echofreie Wasser- bzw. Gelvorlaufstrecke (B)
- echoreiches Eintrittsecho durch den Impedanzsprung zwischen Wasser und Haut; das Eintrittsecho beinhaltet Hornschicht und Epidermis und überstrahlt beide Schichten, sie sind nicht von der Dermis abgrenzbar (C)
- durch ihr Kollagennetz echoreiche Dermis mit vielen regelmäßig verteilten Binnenechos; Haarfollikel und Gefäße stellen sich echoarm dar (D)
- echoarme Subkutis mit schräg verlaufenden echoreichen Bindegewebssepten (E)

Alle Sonographiebilder wurden auf 3,5“ Disketten gespeichert, so dass anschließend am B-Bild Dermisdickenmessung (einschließlich Epidermis) und Echodichtemessung innerhalb der Dermis erfolgen konnten. Die Echodichte wird in „instrumental units“ (IU) angegeben und entspricht der Zahl und Intensität der Reflexe innerhalb einer markierten Fläche.

2.1.3 Profilometrie

Mit der Profilometrie lassen sich Aussagen über die Mikrostruktur der Hautoberfläche, die Rauheit gewinnen. Diese kann durch standardisierte Rauheitskennwerte nach DIN – ursprünglich aus der Metallindustrie stammend – charakterisiert werden. Besonders bedeutsam sind hier die gemittelte Rautiefe (R_z) und der arithmetische Mittelrauwert (R_a). R_z ist das arithmetische Mittel aus den Einzelrautiefen fünf aneinander gereihter, gleichlanger Einzelmessstrecken. R_a ist der arithmetische Mittelwert der absoluten Beträge aller senkrechten Abweichungen von der Mittellinie innerhalb der Gesamtmessstrecke.

Anfangs wurden zur Messung der Rauheit von Oberflächen Profilometer mit einem Taststift eingesetzt. Wegen der minutenlangen Messdauer bei gleichzeitig hochempfindlichen Geräten ist hier eine in-vivo Messung von Hautoberflächen nicht möglich, es müssen Silikonabdrücke der Haut (so genannte Replika) angefertigt werden, was sowohl zeitaufwändig ist, als auch zu Abweichungen von den Verhältnissen in-vivo führen kann. Auch die später entwickelte Laserprofilometrie, die ohne Berührung größere Höhenunterschiede zu vermessen imstande ist, arbeitet wegen der relativ langen Messdauer mit Silikonabdrücken [3,33].

Das Messsystem, das in dieser Studie zur Anwendung kam, ist die optische 3D-Profilometrie. Sie ermöglicht eine sekundenschnelle, berührungsfreie, direkte (in-vivo) Messung der Hautoberfläche.

Die optische Profilometrie basiert auf der so genannten Streifenprojektionstechnik (s. Abb. 12).

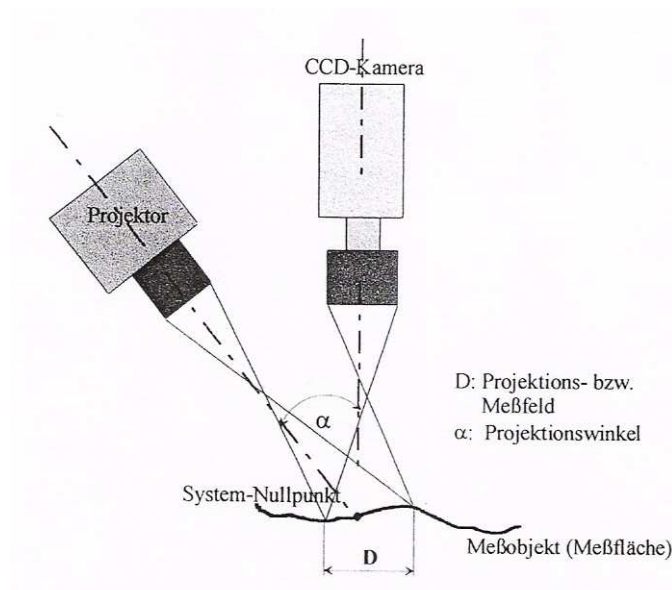


Abb. 12: Prinzipskizze zur Streifenprojektionstechnik (aus [40])

Dabei wird über eine Projektionsoptik mit Mikrosiegeln ein paralleles Streifenmuster auf die Messfläche (Hautoberfläche) projiziert und über eine Abbildungsoptik auf dem Chip einer CCD-Matrixkamera abgebildet. Durch feinste Höhenunterschiede werden parallele Streifen ausgelenkt. Die Größe der Auslenkung stellt sowohl ein qualitatives als auch ein quantitatives Maß für das jeweilige Höhenprofil dar. Zur Berechnung der Hautprofile werden die aufgenommenen Streifenmuster in Grauwerte digitalisiert und über den PCI-Bus zwecks weiterer Verarbeitung in den Arbeitsspeicher des Mess-, Steuer- und Auswerterechners übertragen. Der gesamte Messablauf zur Erfassung eines 3D-Hautprofils beträgt ca. 5 Sekunden, die Bildaufnahme jedoch nur Millisekunden. [3,40]

In dieser Studie verwendete ich das Gerät PRIMOS 4.0 der Firma GFMesstechnik GmbH, Teltow, Deutschland. Es besteht aus folgenden Hauptkomponenten:

- Projektionssystem (digitaler Mikrospiegelprojektor mit Projektionsoptik)
- Aufnahmesystem (CCD-Matrixkamera mit Aufnahmeoptik)
- Grundgestell mit mechanischen Bewegungs- und Steuerkomponenten
- Messdatenaufnahme und -verarbeitung (Rechner, Framegrabber und Auswertesoftware)

Für die Messung musste zunächst der zu vermessende Hautbezirk möglichst gerade und flach auf einem Tisch aufliegend unter dem Messkopf positioniert werden. Dies erforderte wegen der dafür relativ ungünstigen Lage der Messfelder an den Innenseiten der Oberarme die Mitarbeit der Probanden. Im Messmodus des Programms konnte dann das Messobjekt – in diesem Fall der Innenarm – ausgewählt werden. Dadurch wurden Bildanzahl, Streifenbreite und Auswertalgorithmus der entsprechenden Körperstelle optimal angepasst. In einem Livebild des Messfeldes erfolgte die Scharfstellung mit Hilfe eines projizierten Fadenkreuzes durch Höhenverstellung des Messkopfes. Ein Kontrollbutton zeigte die optimale Beleuchtung an. Nach dem Messen konnten die Bilder gespeichert und später ausgewertet werden.

Vor der Berechnung der Rauheitsparameter wurden mit einem Polynomfilter 5. Ordnung die langwelligen Profilanteile entfernt, so dass nur die Mikrostruktur der Haut, nicht aber die Krümmung des Arms mit in die Berechnung einfluss. Die Rauheitskenngrößen R_z und R_a ermittelte ich über die so genannte Sternrauheit. Sie dient der Ermittlung der Winkelabhängigkeit der Rauheitskenngrößen. Dabei werden die Profilschnitte automatisch sternförmig im Bild angeordnet. Anhand jeder dieser Schnittlinien, deren Anzahl frei wählbar ist (in dieser Studie 16), konnten R_z und R_a (in μm) berechnet und anschließend gemittelt werden.

2.2 Präparate

Die verwendeten Präparate sind eigens für diese Studie von der Apotheke des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck angefertigt worden. Dabei wurden einer angerührten Pflegesalbe als Basis die verschiedenen Kortikoid-Wirkstoffe zugemischt. Nur bei Methylprednisolon musste aus technischen Gründen auf ein Fertigpräparat (Advantan®, Schering AG, Berlin, Deutschland) zurückgegriffen werden, das in seiner Grundlage jedoch der Basissalbe glich. Die Cremes wurden in 20 x 5 Tuben mit je 20g Inhalt geliefert, die zur Verblindung lediglich mit den Buchstaben A bis E und den Inhaltsstoffen der Basissalbe beschriftet waren, nicht jedoch mit den jeweiligen Kortikoid-Wirkstoffen.

2.2.1 Basissalbe

Die Basissalbe diente zum einen als Placebo, zum anderen als Grundlage für die Wirkstoffe Hydrokortison, Betamethasonvalerat und Clobetasolpropionat. Sie enthielt folgende Inhaltsstoffe: Wollwachs, wasserfrei DAB10 (Adeps lanae anhydr.), Unguentum CORDES®, Milchsäure, Glycerol 85% DAB 10 und Aqua ad injectabile. Dies ist die Zusammensetzung einer gängigen Pflegesalbe.

2.2.2 Hydrokortison

Hydrokortison war in der Basissalbe in der gebräuchlichen Konzentration von 1% enthalten. Es gehört der Klasse I der Wirkstärken-Klassifikation der Steroide an und wird vor allem zur Behandlung von rein entzündlichen oder allergischen Dermatosen ohne hyperproliferativen Anteil eingesetzt, da es keinen wesentlichen antiproliferativen Effekt besitzt.

2.2.3 Methylprednisolonaceponat

Dieser Wirkstoff konnte aus technischen Gründen nicht mit der Basissalbe gemischt werden, so dass hier auf Advantan®-Salbe als Handelspräparat ausgewichen werden musste. Dies hatte wegen der ähnlichen Zusammensetzung der Grundlage keinen Einfluss auf das Versuchsergebnis. Advantan®-Salbe besteht aus 0,1% Methylprednisolonaceponat in gebleichtem Wachs, weißem Vaseline, Paraffin, einem Dehymuls E-Bienenwachs-Aluminiumstearat-Gemisch als Emulgator und gereinigtem Wasser. Methylprednisolon gehört zu den Klasse II-Glukokortikoiden, Anwendungsgebiete sind z.B. Neurodermitis, Kontaktekzem, degeneratives, dyshidrotisches und vulgäres Ekzem.

2.2.4 Betamethasonvalerat

Die Basissalbe enthielt Betamethason-17-valerat in der handelsüblichen Konzentration von 0,1%. Klinische Einsatzgebiete sind entzündliche, allergische oder juckende Hautkrankheiten mit mittlerer bis starker Symptomausprägung.

2.2.5 Clobetasolpropionat

Clobetasol-17-propionat wurde der Grundlage in der üblichen 0,05%-Konzentration beigemischt. Es gehört zu den stark wirksamen Steroiden der Klasse IV und wird bei therapieresistenten steroidsensiblen Dermatosen angewandt, besonders in Fällen mit Lichenifikation und Keratosen wie z.B. bei Psoriasis, akuten und chronischen Ekzemen, Lichen ruber planus, Lichen sklerosus et atrophicus und Pustulosis palmaris et plantaris.

2.3 Probanden

In dem Zeitraum von November 2002 bis April 2003 nahmen insgesamt 20 hautgesunde Probanden an dieser Studie teil, nachdem sie dazu schriftlich ihr Einverständnis gegeben hatten (Einverständniserklärung im Anhang). Es handelte sich um 15 Frauen und 5 Männer

im Alter zwischen 22 und 56 Jahren, der Median betrug 42,5 Jahre. Die Probanden sind über die Inhaltstoffe der Präparate und mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt worden (Aufklärung im Anhang). Im Vorfeld wurden Probanden ausgeschlossen, die bis zwei Monate zuvor in den Testfeldern Kortison- oder andere Präparate angewandt hatten, anderweitig unter Kortisonbehandlung standen (oral oder inhalativ) oder an einer Hautkrankheit oder Wollwachsallergie litten. Eine Probandenversicherung wurde bei der Ecclesia Versicherungsdienst GmbH, Detmold abgeschlossen.

2.4 Studienablauf

Diese Studie wurde im Oktober 2002 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen 02-083).

2.4.1 Auftragungsschema und Verblindung

Für diese Untersuchung wurden fünf Testfelder festgelegt, auf die vier Wochen lang pro Testfeld jeweils eins der vier Kortison-Präparate und die Basissalbe ohne Wirkstoff als Kontrolle aufzutragen waren. Ein sechstes Testfeld blieb als Leerwert ohne Behandlung. Die ca. 5 x 5 cm großen Testfelder befanden sich auf den Innenseiten beider Arme. Dabei war ein Feld jeweils im proximalen Drittel des Unterarms direkt unterhalb des Ellenbogengelenks lokalisiert, zwei Felder nahmen jeweils die distalen 2/3 des Oberarms ein. Die Zuordnung der Substanzen auf die Testfelder erfolgte zufällig: Zum einen rotierten sie von Proband zu Proband immer um ein Testfeld weiter, so dass z.B. Präparat A bei einem Probanden am linken Unterarm, bei dem nächsten am linken Oberarm zu finden war. Zum anderen erfolgte bereits durch die Apotheke eine Randomisierung durch die zufällige Zuordnung der fünf Präparate zu den Buchstaben A bis E, mit denen die Tuben beschriftet waren. Sowohl Studienleitung als auch Probanden wussten nicht, welcher Wirkstoff sich hinter dem jeweiligen Buchstaben verbarg, eine Entschlüsselungsliste händigte die Apotheke erst nach Beendigung des Versuchs aus. Jedem Probanden wurde anhand einer individuell für ihn angefertigten Skizze, die er zur besseren Erinnerung mit nach Hause nahm, das jeweilige Auftragungsschema erklärt (s. Anhang). Die Testpersonen wurden dazu angehalten, die Präparate einmal pro Tag

aufzutragen, danach die Testfelder für 10 Minuten unbedeckt zu lassen und für zwei Stunden nicht zu waschen. Zur Behandlung sollte jeweils ein anderer Finger benetzt werden, um ein Verwischen der Präparate zu vermeiden.

2.4.2 Messungen

Die Probanden wurden vor Beginn der Behandlungen (am Tag 0) zur Messung in die Hautklinik einbestellt und dann an den Tagen 3, 7, 14, 21, 28. Die letzte Messung erfolgte drei Wochen nach Beendigung der Anwendungen am Tag 49.

Damit die Messungen immer an der gleichen Stelle erfolgten, wurden die Messfelder auf den Armen bei jedem Probanden vorher mit einem Stift umrandet und jeweils nachgezogen. Die Ultraschallmessung wurde immer als letzte durchgeführt, um Verfälschungen durch das Ultraschallgel bei Profilometrie und OCT zu vermeiden.

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels Wilcoxon-Paardifferenzentest für verbundene Stichproben und dem Friedman-Rangdifferenzentest mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon/Wilcox. Die Probandenzahl variiert wegen Ausfalls einzelner Probanden an bestimmten Messtagen zwischen $n=18$ und $n=20$ (s. Originaldatentabelle im Anhang).

3. Ergebnisse

3.1 OCT

Die *Epidermisdicke* zeigt in den OCT-Messungen bei allen Behandlungen einen deutlichen, kontinuierlichen Rückgang bis zum 28. Tag (T5) (s. Abb. 13). Schon nach dreitägiger Behandlung (T1) sinkt sie signifikant in fast allen Messfeldern, sogar im Kontroll- und im Placebo-Feld, lediglich bei Betamethasonvalerat erst nach 7 Tagen (T2). Nach Beendigung der Behandlung bis zur Abschlussmessung am 49. Tag (T6) regeneriert sie sich wieder, erreicht jedoch nicht ganz ihren Ausgangswert. Auch diese Zunahme der Epidermisdicke zwischen 28. (T5) und 49. (T6) Tag ist signifikant für fast alle Testfelder, allein Methylprednisolonaceponat erreicht hier keine Signifikanz (s. Tab. 2 und Wilcoxon-Paardifferenzentests im Anhang).

In der Ausprägung der Epidermisverdünnung lassen sich allerdings Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungen feststellen: Clobetasolpropionat (CP) produziert die stärkste Atrophie, gefolgt von Betamethasonvalerat (BV) und Methylprednisolonaceponat (MP). Hydrokortison (HC) zeigt eine noch geringer atrophisierende Wirkung als Basissalbe und Kontrolle (s. Abb. 13). Statistisch signifikante Unterschiede ergeben sich am 7. (T2) und 21. (T4) Tag zwischen CP und HC bzw. Kontrolle und am 28. Tag (T5) zwischen BV und HC (s. Friedman-Rangdifferenzentests mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon/Wilcox im Anhang).

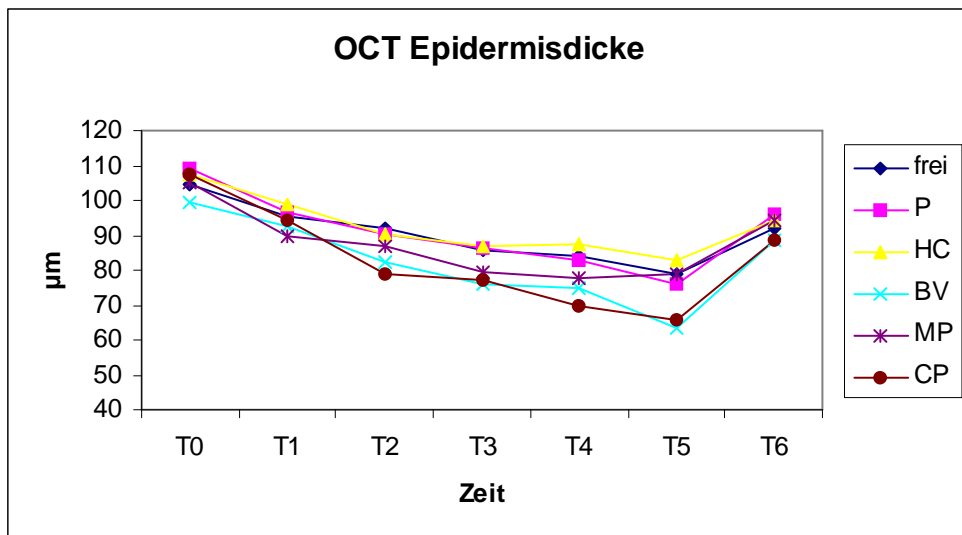


Abb. 13: Messung der Epidermisdicke [μm] mit OCT im Zeitverlauf. T0 = Tag 0, T1 = Tag 3, T2 = Tag 7, T3 = Tag 14, T4 = Tag 21, T5 = Tag 28, T6 = Tag 49; frei = Kontrolle, P = Placebo, HC = Hydrokortison, BV = Betamethasonvalerat, MP = Methylprednisolonaceponat, CP = Clobetasolpropionat

Tab. 2: OCT-Ergebnisse der Epidermisdicke [μm]. Angabe der Mittelwerte +/- Standardabweichung; n = 20 (in Einzelfällen bei allen Messparametern wegen Probandenausfalls n = 18 bzw. n = 19, s. 2.5); die Sternchen bezeichnen jeweils die erste statistisch signifikante Änderung verglichen mit dem Ausgangswert (T0) desselben Testfeldes bzw. bei den T6-Werten verglichen mit T5 (entsprechend dem Wilcoxon-Paardifferenzentest für verbundene Stichproben, s. Anhang); * : $p \leq 0,05$, ** : $p \leq 0,01$

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
frei	104,7 +/-28,2	95,6 +/-20,6 *	92,0 +/-20,7	85,5 +/-21,4	84,1 +/-25,2	79,0 +/-22,7	91,8 +/-22,1 *
P	109,2 +/-18,0	96,8 +/-18,5 **	90,1 +/-17,9	86,3 +/-18,3	83,1 +/-22,0	75,8 +/-21,5	96,1 +/-22,0 *
HC	107,2 +/-25,6	99,1 +/-20,0 *	90,4 +/-16,1	87,1 +/-15,0	87,3 +/-20,7	83,1 +/-23,5	94,6 +/-17,1 *
BV	99,6 +/-21,6	92,4 +/-13,7	82,6 +/-17,6 **	75,9 +/-19,9	75,1 +/-15,8	63,5 +/-13,4	88,8 +/-20,1 **
MP	105,2 +/-21,3	90,0 +/-22,4 **	86,9 +/-21,9	79,6 +/-23,0	77,8 +/-27,1	79,1 +/-31,5	94,1 +/-22,7
CP	107,4 +/-15,9	94,1 +/-28,3 **	79,1 +/-18,1	77,0 +/-25,0	69,5 +/-18,3	65,8 +/-19,7	88,8 +/-17,2 **

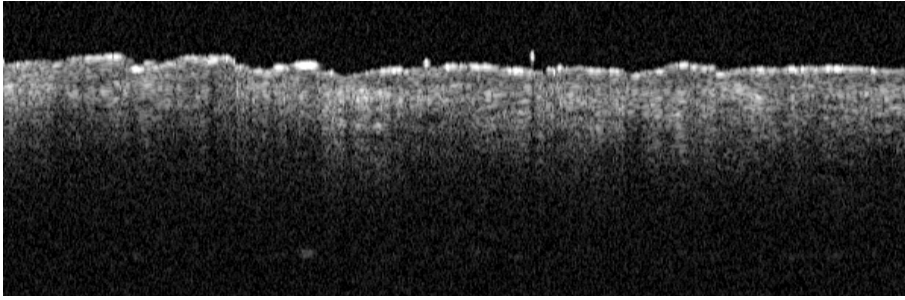


Abb. 14: OCT-Bild des HC-Feldes vor Hydrokortison-Behandlung (T0, Proband Nr.16).
6 mm × 1,94 mm

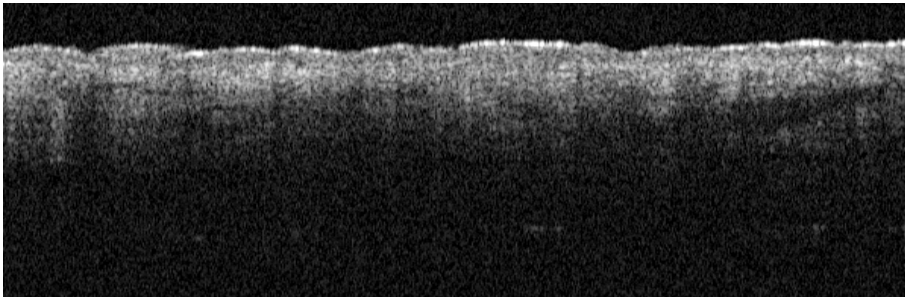


Abb. 15: OCT-Bild des HC-Feldes nach vierwöchiger Hydrokortison-Behandlung (T5, Proband Nr.16). Keine wesentliche Änderung der Epidermisdicke. 6 mm × 1,94 mm

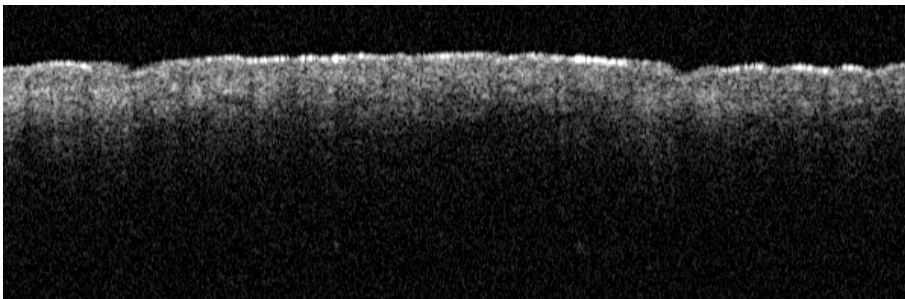


Abb. 16: OCT-Bild des CP-Feldes vor Clobetasol-Behandlung (T0, Proband Nr.16).
6 mm × 1.94 mm

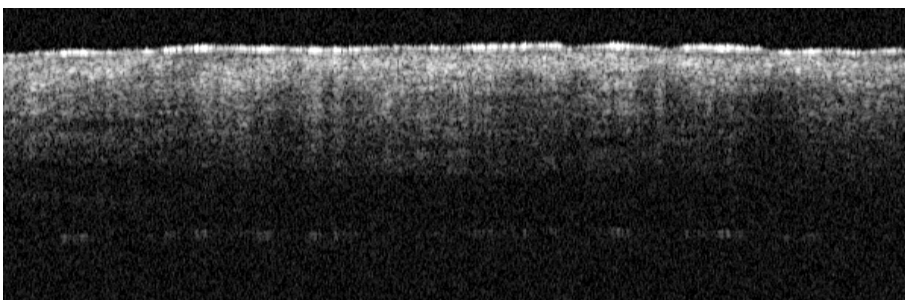


Abb. 17: OCT-Bild des CP-Feldes nach vierwöchiger Clobetasol-Behandlung (T5, Proband Nr.16). Starke Epidermisverdünnung. 6 mm × 1,94 mm

Der *Lichtabschwächungskoeffizient* (μ) [$/\text{cm}$] erfährt über die Dauer des Versuchs einen leichten Anstieg in allen Testfeldern und fällt in den drei Wochen nach der Behandlung kaum ab (s. Abb. 18). Dabei ändert er sich im Kontroll-, und Placebo-Areal nach 14 Tagen (T3) signifikant, im HC-, BV- und CP-Areal hingegen schon nach 7 Tagen (T2), im MP-Feld sogar nach drei Tagen (T1). Innerhalb der Erholungsphase der Epidermis (T5 bis T6) weisen nur das Placebo- und das MP-Feld signifikante Änderungen auf (s. Tab. 3 und Wilcoxon-Paardifferenzentests im Anhang).

Zwischen den verschiedenen Präparaten lässt sich kaum ein Unterschied in der Stärke des Effekts erkennen, die Kurven verlaufen annähernd auf gleicher Höhe (s. Abb. 18), auch statistisch gibt es zu keinem Zeitpunkt signifikanten Differenzen (s. Friedman-Rangdifferenzentests mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon/Wilcox im Anhang).

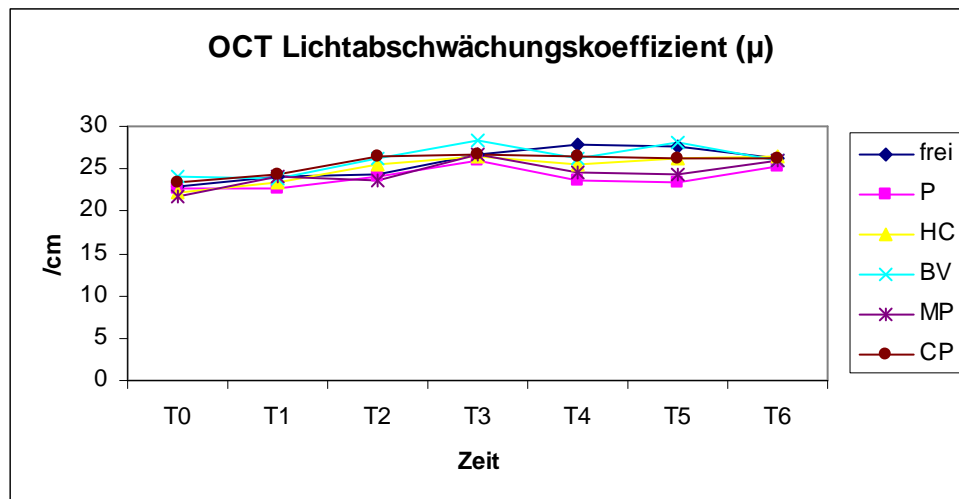


Abb. 18: Messung des Lichtabschwächungskoeffizienten (μ) [$/\text{cm}$] im Zeitverlauf. T0 = Tag 0, T1 = Tag 3, T2 = Tag 7, T3 = Tag 14, T4 = Tag 21, T5 = Tag 28, T6 = Tag 49; frei = Kontrolle, P = Placebo, HC = Hydrokortison, BV = Betamethasonvalerat, MP = Methylprednisolonaceponat, CP = Clobetasolpropionat

Tab. 3: OCT-Ergebnisse des Lichtabschwächungskoeffizienten (μ) [/cm]. Angabe der Mittelwerte +/- Standardabweichung; n = 20; die Sternchen bezeichnen jeweils die erste statistisch signifikante Änderung verglichen mit dem Ausgangswert (T0) desselben Testfeldes (entsprechend dem Wilcoxon-Paardifferenzentest für verbundene Stichproben, s. Anhang); * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
frei	22,8 +/-3,2	24,2 +/-3,6	24,3 +/-3,7	26,6 +/-4,9 **	28,0 +/-4,9	27,7 +/-4,5	26,2 +/-4,3
P	22,7 +/-3,5	22,6 +/-4,3	24,1 +/-3,7	26,0 +/-4,4 **	23,7 +/-4,0	23,5 +/-4,9	25,2 +/-4,3 *
HC	22,1 +/-3,5	23,4 +/-3,1	25,5 +/-3,2 **	26,4 +/-3,7	25,5 +/-4,9	26,2 +/-5,2	26,4 +/-5,3
BV	24,0 +/-4,0	23,8 +/-3,9	26,2 +/-5,0 *	28,4 +/-5,7	26,2 +/-4,5	28,1 +/-5,7	25,9 +/-3,5
MP	21,7 +/-3,5	24,2 +/-4,3 *	23,7 +/-5,2	27,0 +/-4,7	24,5 +/-5,4	24,4 +/-4,0	25,9 +/-5,6 *
CP	23,3 +/-3,7	24,4 +/-3,6	26,3 +/-4,1 **	26,7 +/-5,2	26,5 +/-4,1	26,1 +/-5,4	26,1 +/-4,3

3.2 Ultraschall

Bei den Messungen mit Ultraschall ist bis zum 28. Tag (T5) insgesamt eine Reduktion der *Dermisdicke* in allen Testfeldern zu beobachten. Bis zur letzten Messung steigt der Durchmesser dann wieder annähernd auf das Ausgangsniveau (s. Abb. 19). Hier ist der deutliche Unterschied im Kurvenverlauf zwischen steroidbehandelter und nicht- bzw. Placebo-behandelter Haut auch statistisch zu verzeichnen: Die steroidbehandelten Areale unterscheiden sich allesamt schon nach 3 Tagen (T1) signifikant vom Ausgangswert, das freie und das Placebo-Areal erst nach 21 Tagen (T4). In der Regenerationsphase (T5 bis T6) ergibt sich für alle Testfelder außer dem Placebo- und dem HC-Feld eine signifikante Differenz (s. Tab. 4 und Wilcoxon-Paardifferenzentests im Anhang).

Zwischen den einzelnen Behandlungen sind graduelle Unterschiede zu erkennen (s. Abb. 19): Während CP – gefolgt von MP und BV – die stärkste Dermisverdünnung verursacht, ist diese insbesondere bei HC, aber auch im unbehandelten und im Placebo-Feld schwächer ausgeprägt. Dies spiegelt sich in den statistischen Daten wider: Die CP-Werte unterscheiden sich an den Zeitpunkten T1, T3, T4, T5 signifikant von den HC- bzw. den Placebo-Werten (s. Friedman-Rangdifferenzentests mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon/Wilcox im Anhang).

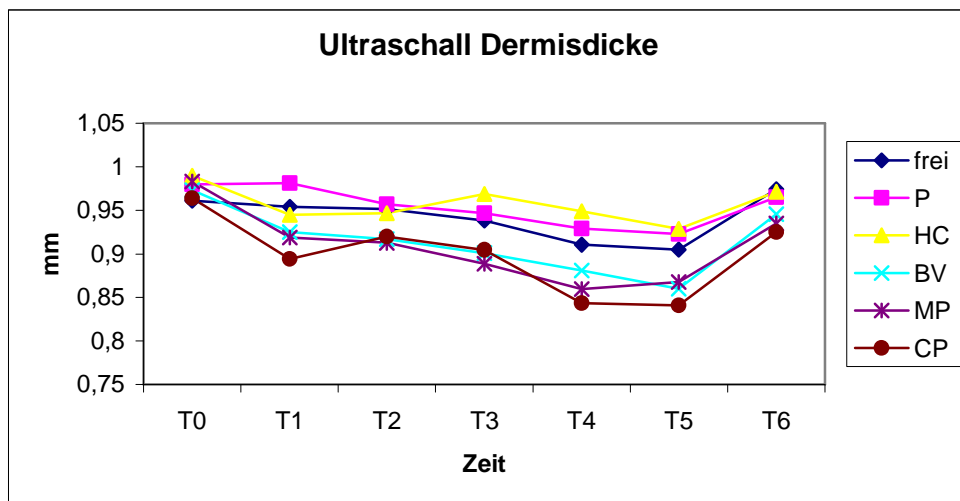


Abb. 19: Messung der Dermisdicke [mm] mit Ultraschall im Zeitverlauf. T0 = Tag 0, T1 = Tag 3, T2 = Tag 7, T3 = Tag 14, T4 = Tag 21, T5 = Tag 28, T6 = Tag 49; frei = Kontrolle, P = Placebo, HC = Hydrokortison, BV = Betamethasonvalerat, MP = Methylprednisolonaceponat, CP = Clobetasolpropionat

Tab. 4: Ultraschallergebnisse der Dermisdicke [mm]. Angabe der Mittelwerte +/- Standardabweichung; n = 20; die Sternchen bezeichnen jeweils die erste statistisch signifikante Änderung verglichen mit dem Ausgangswert (T0) desselben Testfeldes bzw. bei den T6-Werten verglichen mit T5 (entsprechend dem Wilcoxon-Paardifferenzentest für verbundene Stichproben, s. Anhang); * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
frei	0,961 +/-0,14	0,954 +/-0,16	0,951 +/-0,16	0,938 +/-0,15	0,911 +/-0,15 **	0,905 +/-0,13	0,974 +/-0,14 *
P	0,980 +/-0,12	0,981 +/-0,13	0,957 +/-0,14	0,947 +/-0,16	0,929 +/-0,17 **	0,923 +/-0,15	0,965 +/-0,12
HC	0,990 +/-0,13	0,945 +/-0,12 *	0,946 +/-0,12	0,967 +/-0,16	0,949 +/-0,17	0,928 +/-0,14	0,971 +/-0,15
BV	0,973 +/-0,15	0,925 +/-0,16 *	0,917 +/-0,14	0,901 +/-0,16	0,881 +/-0,16	0,860 +/-0,18	0,946 +/-0,13 **
MP	0,983 +/-0,15	0,918 +/-0,12 **	0,913 +/-0,14	0,889 +/-0,13	0,860 +/-0,13	0,868 +/-0,16	0,935 +/-0,11 **
CP	0,964 +/-0,14	0,894 +/-0,14 **	0,920 +/-0,18	0,905 +/-0,17	0,843 +/-0,17	0,841 +/-0,16	0,925 +/-0,17 *

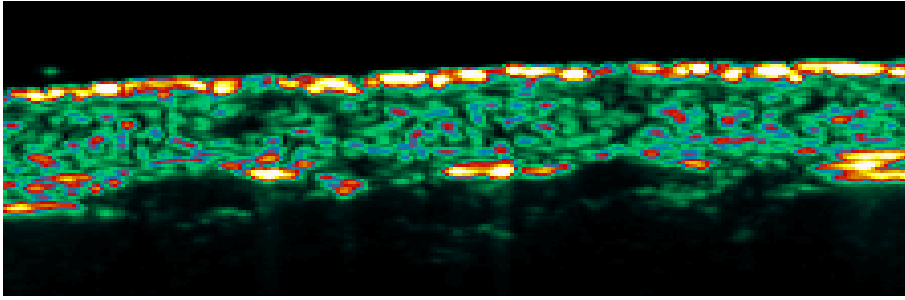


Abb. 20: Ultraschall-Bild des HC-Feldes vor Hydrokortisonbehandlung (T0, Proband Nr.16). 12 mm × 3,9 mm

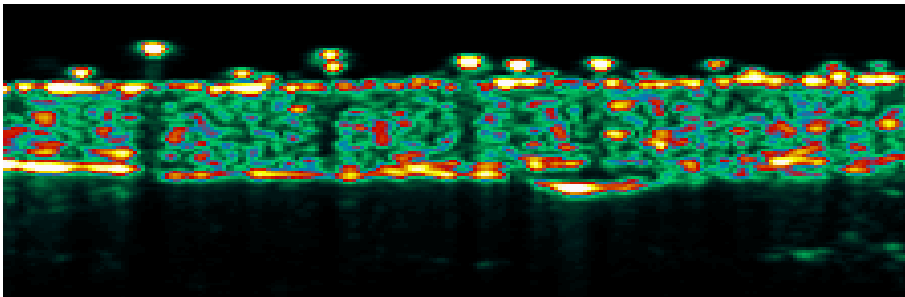


Abb. 21: Ultraschall-Bild des HC-Feldes nach vierwöchiger Hydrokortisonbehandlung (T5, Proband Nr.16). Keine wesentliche Dermisverdünnung. 12 mm × 3,9 mm

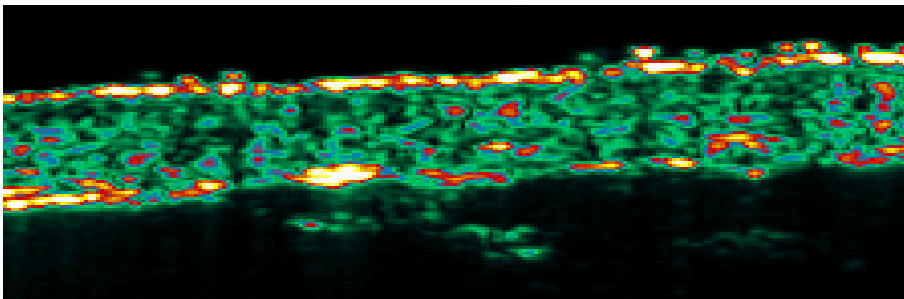


Abb. 22: Ultraschall-Bild des CP-Feldes vor Clobetasol-Behandlung (T0, Proband Nr.16). 12 mm × 3,9 mm

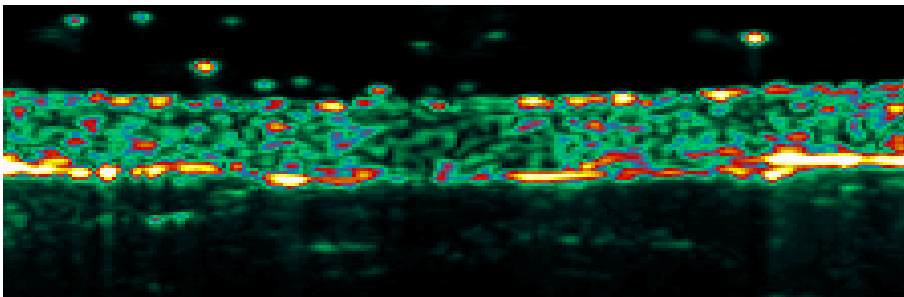


Abb. 23: Ultraschall-Bild des CP-Feldes nach vierwöchiger Clobetasol-Behandlung (T5, Proband Nr.16). Die Dermisverdünnung ist deutlich erkennbar. 12 mm × 3,9 mm

Die *Echodichte* in den Ultraschallbildern nimmt bis zum 14. Tag (T3) in allen Testfeldern zu, danach fällt sie bis zum Ende der Behandlung leicht ab, um in der Erholungsphase der Haut (bis zum 49. Tag/T6) wieder leicht zuzunehmen (s. Abb. 24). Dieser erste Anstieg ist spätestens zum Zeitpunkt T2 für alle Anwendungen statistisch signifikant. Insgesamt ergibt sich in allen Feldern trotz der leichten Abnahme zwischen T3 und T5 über die Dauer der Anwendungen (bis zum 28. Tag/T5) eine signifikante Zunahme der Echodichte. Beim Anstieg der Echodichte zwischen T5 und T6 weist keines der Präparate Signifikanz auf (s. Tab. 5 und Wilcoxon-Paardifferenzentests im Anhang).

Die Echodichte-Werte liegen bei den einzelnen Behandlungen sehr nah beieinander, allein zum Zeitpunkt T3 (nach 14 Tagen) lässt sich eine signifikante Differenz zwischen HC (die unterste Kurve in Abb. 24) und MP/ BV/ CP (die Kurven überlagern sich im oberen Teil der Abb. 24) ermitteln (s. Friedman-Rangdifferenzentests mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon/Wilcox im Anhang).

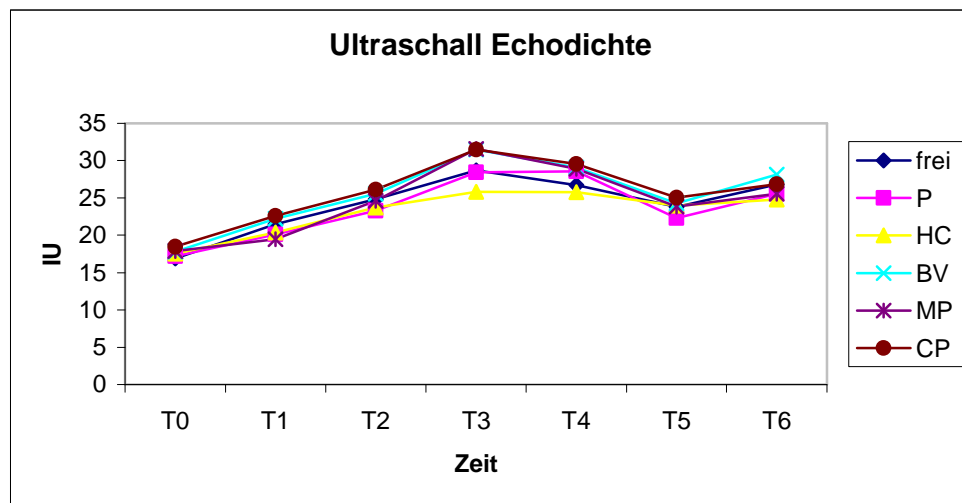


Abb. 24: Messung der Echodichte [IU] mit Ultraschall im Zeitverlauf. T0 = Tag 0, T1 = Tag 3, T2 = Tag 7, T3 = Tag 14, T4 = Tag 21, T5 = Tag 28, T6 = Tag 49; frei = Kontrolle, P = Placebo, HC = Hydrokortison, BV = Betamethasonvalerat, MP = Methylprednisolonaceponat, CP = Clobetasolpropionat

Tab. 5: Ultraschallergebnisse der Echodichte [IU]. Angabe der Mittelwerte +/- Standardabweichung; n = 20; die Sternchen bezeichnen jeweils die erste statistisch signifikante Änderung verglichen mit dem Ausgangswert (T0) desselben Testfeldes (entsprechend dem Wilcoxon-Paardifferenzentest für verbundene Stichproben, s. Anhang); * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
frei	16,93 +/- 4,6	21,47 +/-10,2*	24,83 +/-13,6	28,68 +/-10,3	26,71 +/-10,4	23,79 +/- 6,9	26,82 +/- 8,8
P	17,20 +/- 4,4	20,08 +/- 6,8 *	23,27 +/-13,1	28,44 +/- 9,3	28,57 +/-11,2	22,27 +/- 5,6	25,57 +/- 8,0
HC	17,57 +/- 5,9	20,37 +/- 7,2 *	23,71 +/-12,4	25,81 +/- 9,2	25,76 +/-10,8	23,96 +/- 8,6	24,80 +/- 7,3
BV	17,83 +/- 5,3	22,19 +/- 7,7 *	25,55 +/-12,5	31,47 +/- 9,7	29,07 +/-11,7	24,28 +/- 5,3	28,15 +/- 9,0
MP	17,89 +/- 5,5	19,47 +/- 6,1	24,63 +/-12,5 *	31,58 +/- 8,7	28,88 +/-12,9	23,85 +/- 6,4	25,57 +/- 8,3
CP	18,47 +/- 6,0	22,58 +/- 9,1	26,12 +/-12,9 **	31,46 +/-12,4	29,53 +/-11,9	25,03 +/- 9,3	26,82 +/- 9,1

3.3 Profilometrie

Bei der Messung der *gemittelten Rautiefe Rz* fällt bei allen Präparaten und der Kontrolle eine diskrete Reduktion der Hautrauheit bis zum 28. Tag (T5) auf (s. Abb. 25). Sie ist vor allem bei CP sowie bei BV und MP stärker ausgeprägt als bei den übrigen Testfeldern. Dies lässt sich auch statistisch belegen: Während CP, BV und MP schon nach 7 Tagen (T2) zu einer signifikanten Abflachung des Hautreliefs führen, wird das HC-Areal erst nach 21 Tagen (T4) signifikant, das Placebo- und das freie Feld erreichen selbst am 28. Tag (T5) keine Signifikanz. Die Zunahme der Rauheit zwischen dem 28. (T5) und dem 49. Tag (T6) ist wiederum in allen Feldern statistisch signifikant (s. Tab. 6 und Wilcoxon-Paardifferenzentests im Anhang).

Beim Vergleich der Messwerte der verschiedenen Behandlungen an den einzelnen Messtagen fällt lediglich CP als Präparat mit der stärksten abflachenden Wirkung aus dem sonst recht einheitlichen Diagramm heraus (s. Abb. 25). Allerdings ist dieser Unterschied nur an Tag 7 (T2) im Vergleich zum Placebo- und HC-Feld statistisch signifikant (s. Friedman-Rangdifferenzentests mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon/Wilcox im Anhang).

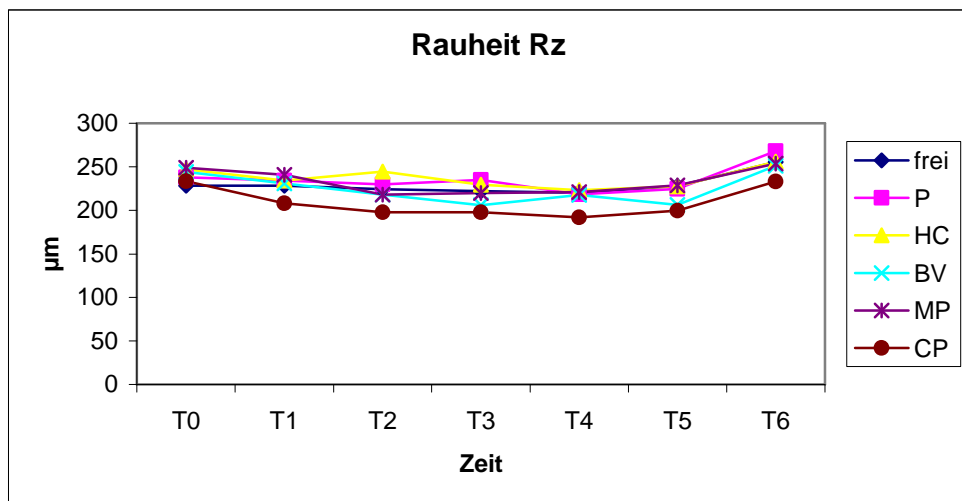


Abb. 25: Messung der gemittelten Rautiefe Rz [μm] mit Profilometrie im Zeitverlauf. T0 = Tag 0, T1 = Tag 3, T2 = Tag 7, T3 = Tag 14, T4 = Tag 21, T5 = Tag 28, T6 = Tag 49; frei = Kontrolle, P = Placebo, HC = Hydrokortison, BV = Betamethasonvalerat, MP = Methylprednisolonaceponat, CP = Clobetasolpropionat

Tab. 6: Ergebnisse der gemittelten Rautiefe Rz [μm]. Angabe der Mittelwerte +/- Standardabweichung; n = 20; die Sternchen bezeichnen jeweils die erste statistisch signifikante Änderung verglichen mit dem Ausgangswert (T0) desselben Testfeldes bzw. bei den T6-Werten verglichen mit T5 (entsprechend dem Wilcoxon-Paardifferenzentest für verbundene Stichproben, s. Anhang); * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
frei	228,0 +/-54,8	228,1 +/-41,1	224,4 +/-43,1	222,1 +/-28,4	220,1 +/-40,5	227,7 +/-37,5	255,6 +/-37,3 *
P	237,8 +/-41,0	234,3 +/-39,9	229,7 +/-39,4	235,0 +/-47,2	218,3 +/-36,8	224,6 +/-36,2	268,0 +/-62,4 *
HC	246,8 +/-49,7	234,0 +/-53,7	244,6 +/-64,1	229,3 +/-28,9	223,1 +/-30,2 *	227,6 +/-43,5	255,7 +/-53,3 **
BV	243,9 +/-43,6	230,9 +/-45,9	218,1 +/-26,0 **	205,7 +/-43,5	217,4 +/-32,8	206,3 +/-45,8	251,2 +/-72,4 **
MP	248,9 +/-44,6	240,8 +/-58,9	217,9 +/-47,1 **	219,8 +/-56,7	220,9 +/-41,2	228,7 +/-57,2	253,5 +/-53,1 *
CP	233,4 +/-55,2	207,9 +/-40,0	197,7 +/-34,5 *	197,7 +/-36,4	191,7 +/-45,7	199,3 +/-38,4	233,0 +/-55,5 *

Die Messungen der *arithmetischen Mittelrautiefe Ra* zeigen verglichen mit der Rauheit Rz sehr ähnliche Ergebnisse. So kommt es auch hier im Versuchsverlauf zu einer diskreten Abnahme der Rautiefe in allen Messarealen, nach Beendigung der Anwendungen dann zu einer deutlichen Zunahme (s. Abb. 26). Statistisch gesehen ist im Kontroll-Feld bis zum 28. Tag (T5) erneut keine Signifikanz nachzuweisen, während jetzt im Placebo- und HC-Areal nach 21 Tagen (T4) eine signifikante Änderung zum Ausgangswert messbar ist. BV, MP und CP produzieren wiederholt schon nach 7 Tagen (T2) eine signifikante Abnahme der Rauheit. Die Wiederherstellung des Hautreliefs bis zum 49. Tag (T6) ist gleichmäßig für alle Behandlungen einschließlich freies Feld statistisch signifikant (s. Tab. 7 und Wilcoxon-Paardifferenzentests im Anhang).

Wie bei den Rz-Werten fällt auch bei den Ra-Ergebnissen die durch CP verursachte, im Vergleich zu den anderen Präparaten stärkere Abflachung der Hautoberfläche auf (s. Abb. 26). Abermals wird dies am 7. Tag (T2) gegenüber der HC- und der Placebo-Wirkung signifikant (s. Friedman-Rangdifferenzentests mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon/Wilcox im Anhang).

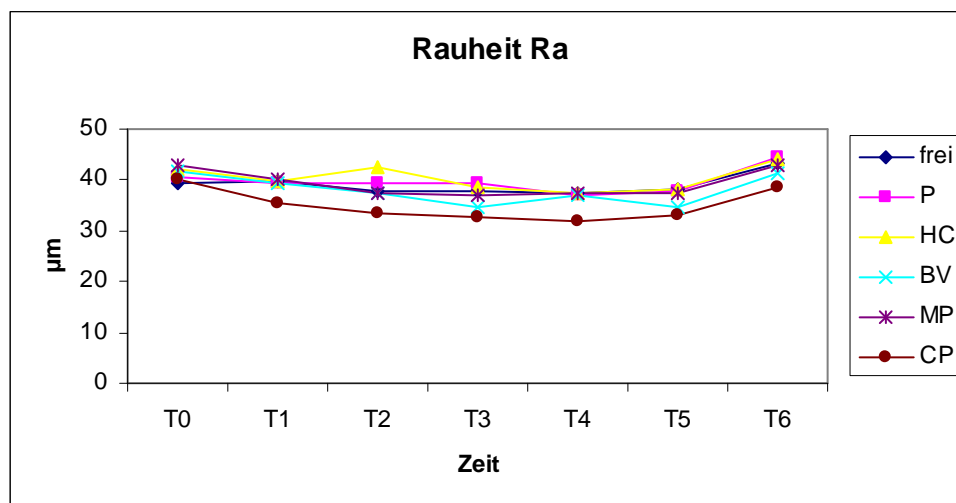


Abb. 26: Messung der arithmetischen Mittelrautiefe Ra [μm] mit Profilometrie im Zeitverlauf. T0 = Tag 0, T1 = Tag 3, T2 = Tag 7, T3 = Tag 14, T4 = Tag 21, T5 = Tag 28, T6 = Tag 49; frei = Kontrolle, P = Placebo, HC = Hydrokortison, BV = Betamethasonvalerat, MP = Methylprednisolonaceponat, CP = Clobetasolpropionat

Tab. 7: Ergebnisse der arithmetischen Mittelrautiefe Ra [μm]. Angabe der Mittelwerte +/- Standardabweichung; n = 20; die Sternchen bezeichnen jeweils die erste statistisch signifikante Änderung verglichen mit dem Ausgangswert (T0) desselben Testfeldes bzw. bei den T6-Werten verglichen mit T5 (entsprechend dem Wilcoxon-Paardifferenzentest für verbundene Stichproben, s. Anhang); * : $p \leq 0.05$, ** : $p \leq 0.01$

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
frei	39,40 +/- 9,2	39,85 +/- 8,8	37,79 +/- 8,1	37,69 +/- 6,1	37,50 +/- 7,8	38,12 +/- 7,1	43,28 +/- 6,6 *
P	40,73 +/- 7,5	39,55 +/- 7,2	39,25 +/- 7,7	39,56 +/- 8,2	37,00 +/- 7,0*	37,74 +/- 6,8	44,51 +/- 8,2 *
HC	42,16 +/- 9,4	39,86 +/- 8,5	42,45 +/- 13,9	38,69 +/- 5,6	37,59 +/- 6,7*	38,16 +/- 7,3	43,90 +/- 10,5 *
BV	41,74 +/- 8,1	39,42 +/- 8,6	37,44 +/- 6,0 *	34,59 +/- 8,1	36,87 +/- 6,2	34,75 +/- 8,9	41,25 +/- 8,6 **
MP	42,75 +/- 8,2	40,29 +/- 8,8	37,32 +/- 8,7 **	37,00 +/- 9,6	37,29 +/- 7,1	37,45 +/- 9,7	42,76 +/- 9,4 **
CP	40,21 +/- 10,2	35,29 +/- 7,4	33,65 +/- 6,8 **	32,82 +/- 6,5	31,87 +/- 8,5	33,18 +/- 7,1	38,55 +/- 7,1 *

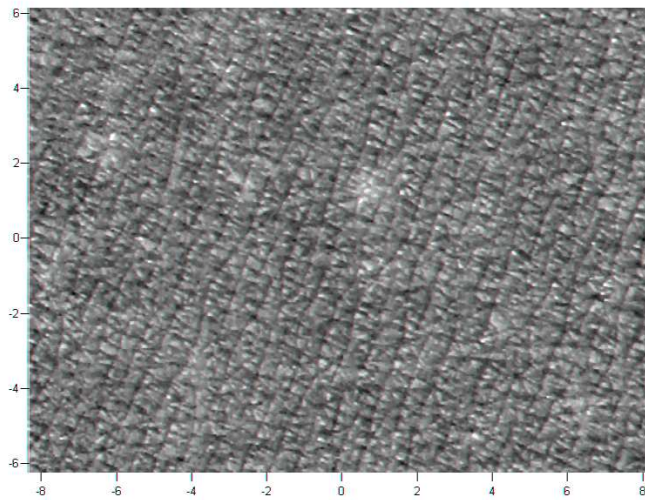


Abb. 27: Profilometrie-Bild des HC-Feldes vor Hydrokortison-Behandlung (T0, Proband Nr.16). Messfeld 12 mm x 16 mm

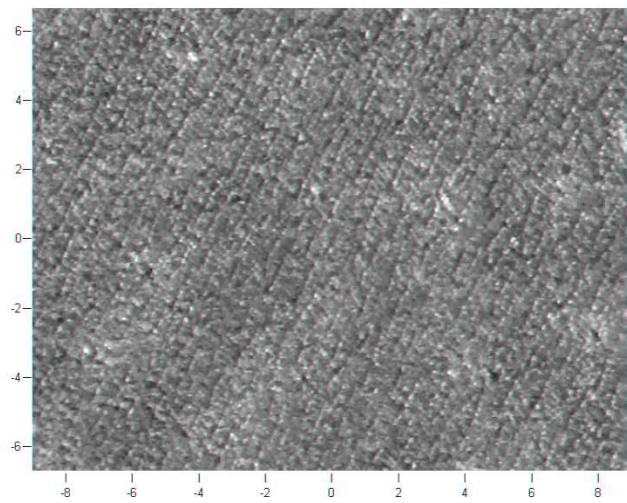


Abb. 28: Profilometrie-Bild des HC-Feldes nach vierwöchiger Hydrokortisonbehandlung (T5, Proband Nr.16). Geringe Abnahme der Oberflächenrauigkeit. Messfeld 12 mm x 16 mm

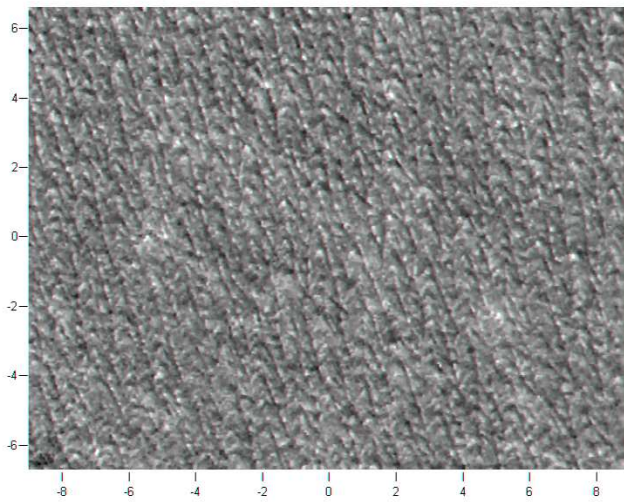


Abb. 29: Profilometrie-Bild des CP-Feldes vor Clobetasol-Behandlung (T0, Proband Nr.16). Messfeld 12 mm x 16 mm

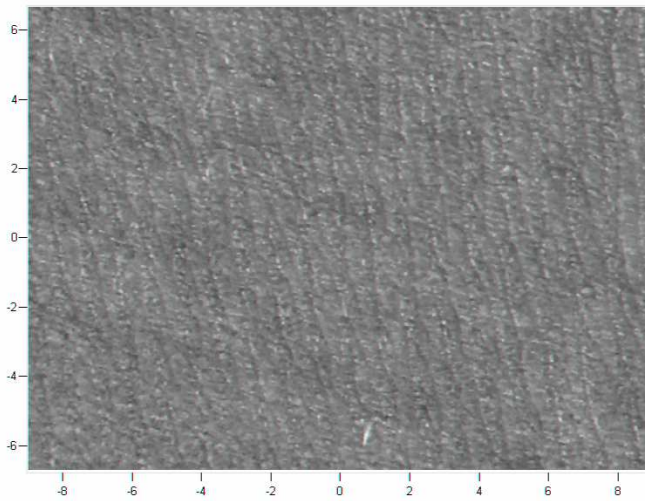


Abb. 30: Profilometrie-Bild des CP-Feldes nach vierwöchiger Clobetasol-Behandlung (T5, Proband Nr.16). Starke Abnahme der Oberflächenrauigkeit. Messfeld 12 mm x 16 mm

3.4 Vergleich der Methoden

Mit allen drei Messmethoden konnten Hautveränderungen unter Steroidapplikation nachgewiesen werden. Dabei ist eine signifikante Epidermisverdünnung äußerst schnell in allen Testfeldern einschließlich unbehandeltem und Placebo-Feld mit OCT messbar. Die Dermisverdünnung im Ultraschall dagegen stellt sich nicht so schnell und gleichmäßig in allen Testfeldern ein, hier wird im Zeitverlauf ein deutlicher Unterschied zwischen behandelter und unbehandelter Haut sichtbar. Die Veränderungen im Hautrelief gemessen mittels Profilometrie (Ra und Rz) fallen insgesamt wesentlich geringer aus als Epidermis- und Dermisverdünnung, doch auch hier ist im Zeitverlauf statistisch ein Unterschied zwischen den starken Steroiden (CP, BV, MP) und den unbehandelten Feldern bzw. dem schwachen Steroid (HC) nachweisbar.

Die Regenerationstendenz der Haut nach Beendigung der Behandlung stellt sich mit allen drei Methoden deutlich – und die oben genannten Messparameter betreffend auch statistisch signifikant – dar. Dabei erreicht die Epidermisdicke jedoch nicht wieder ihren Ausgangswert und bleibt signifikant vom Zeitpunkt T₀ verschieden (s. Wilcoxon-Paardifferenzentests im Anhang).

OCT-, Ultraschall- und Profilometrie-Ergebnisse spiegeln gleichsam die Einteilung der Steroide in Wirkstärkegruppen wider: So induziert CP jeweils die stärkste Veränderung, gefolgt von BV und MP, die HC-Effekte sind sogar noch schwächer – jedoch nicht signifikant unterschiedlich – als die des Placebo- bzw. des freien Feldes.

Dies gilt allerdings nicht für den Lichtabschwächungskoeffizienten und die Echodichte: Zwar lassen sich auch hier statistisch signifikante Unterschiede messen, doch sind sowohl Zeitverlauf als auch Rangfolge der Präparate verglichen mit den Ergebnissen der anderen Parameter unregelmäßig.

In Abb. 31 sollen die Unterschiede zwischen den Methoden noch einmal verdeutlicht werden: Am Beispiel des CP-Messfeldes, welches bei allen drei Messmethoden jeweils den stärksten Veränderungen unterworfen war, sind die Epidermisverdünnung, gemessen mit OCT, die Dermisverdünnung, gemessen mit Ultraschall, und die gemittelte Rautiefe Rz, gemessen mit Profilometrie, prozentual im Zeitverlauf dargestellt. Die Abbildung demonstriert sehr gut, dass sich der Parameter Epidermisdicke mit Abstand am stärksten änderte bzw. dass mit OCT im Vergleich zu den beiden anderen Methoden weitaus größere prozentuale Veränderungen detektiert werden konnten.

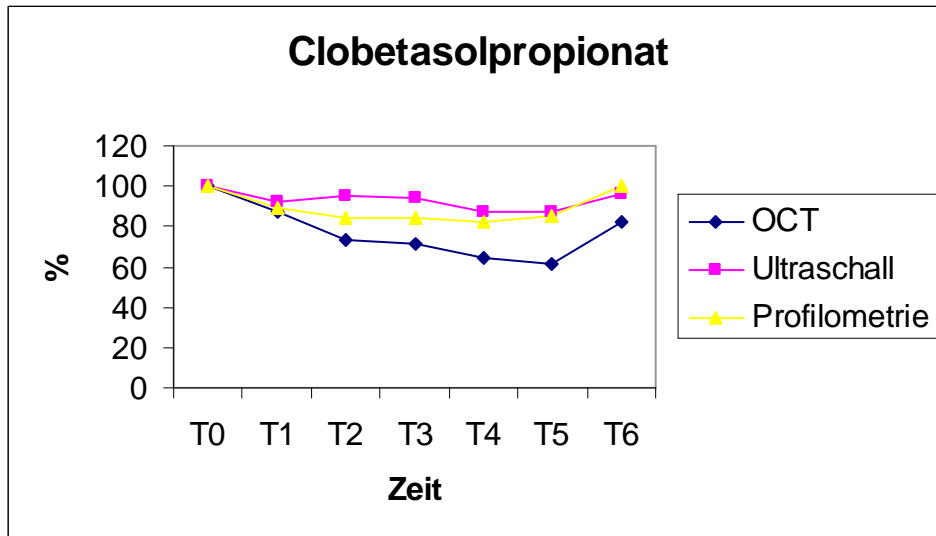


Abb. 31: Epidermisdicke (OCT), Dermisdicke (Ultraschall) und Rz (Profilometrie) im CP-Feld im Zeitverlauf [%].

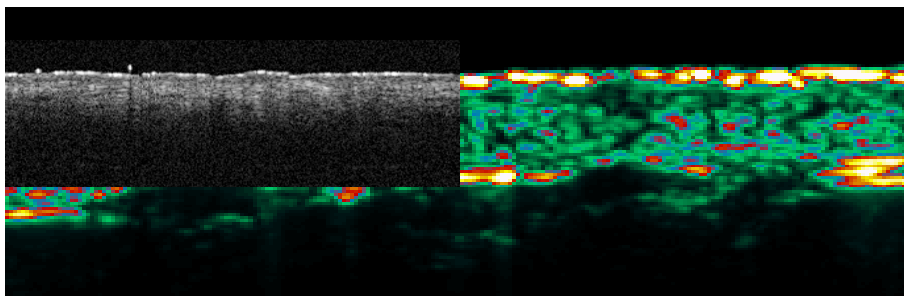


Abb. 32: OCT – links maßstabsgerecht (6 mm x 1,94 mm) in das Ultraschallbild (12 mm x 3,9 mm) projiziert – und Ultraschall (rechts) im Vergleich. Im OCT-Bild lässt sich die Grenze der Epidermis zur Dermis deutlich erkennen, im Ultraschall-Bild lässt sich die Epidermis nicht abgrenzen. Die untere Dermisgrenze zur Subkutis dagegen ist mit Ultraschall aufgrund seiner größeren Eindringtiefe abgrenzbar.

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Steroidatrophie der Haut mittels Optischer Kohärenztomographie untersucht. Hierbei interessierte besonders, ob eine Epidermisatrophie mit OCT messbar ist und sich dadurch neue Aspekte im Hinblick auf diese unerwünschte Steroidwirkung eröffnen. Diese relativ neue Methode wurde mit dem bisher für solche Fragestellungen etablierten Ultraschall und der Profilometrie verglichen. Zudem sollte geprüft werden, ob sich unter Verwendung von Steroiden vier verschiedener Wirkstärkegruppen deren Einteilung in den Ergebnissen widerspiegelt.

Die Epidermisatrophie konnte mittels OCT sehr gut quantifiziert werden. Darüber hinaus offenbarte sich die Epidermisdickenmessung als ein wesentlich sensiblerer Parameter für Steroidatrophie im Vergleich zur Dermisdickenmessung mittels Ultraschall: Grundsätzlich waren die Veränderungen im OCT-Bild viel früher feststellbar als im Ultraschallbild. Der durch OCT ermittelte atrophisierende Effekt, der selbst im Kontroll- und im Placebo-Feld schon nach drei Tagen signifikant messbar war, kam im Ultraschall erst nach 21 Tagen signifikant zur Darstellung. Dies entspricht dem natürlichen Mechanismus der Steroidatrophie: Die Epidermis als schnell proliferierendes Gewebe atrophiert infolge mangelnden Zellnachschubs aus der Basalzellschicht früher als die Dermis, wo der antiproliferative Effekt auf einer verminderten Kollagen- und Mukopolysaccharidproduktion durch eine veränderte m-RNA-Synthese beruht [17,18,45,64,73,81,83,85,116]. Aus diesem Grund hatte man schon früher erkannt, dass für die optimale und frühe Quantifizierung von Steroidatrophie eine Methode benötigt wird, die die Atrophie der Epidermis zu messen vermag [18,22,45,81,116]. Ultraschall ermöglicht lediglich die Messung der später auftretenden Dermisatrophie. Mit OCT als nicht-invasiver, einfach durchführbarer, wiederholbarer, objektiver und reproduzierbarer Methode ist es nun gelungen, Steroidatrophie früher und sensibler zu messen als mit Ultraschall, welcher sich in den letzten Jahren in vielen Studien etabliert hatte [53,59,60,65,66,68,69,71,74,103]. Somit stellt OCT für derartige Fragestellungen eindeutig die bessere Methode dar.

Mit wenigen Methoden wie beispielsweise der Histologie als invasiver Methode war eine Messung der Epidermisatrophie bisher möglich, doch bargen sie jeweils entscheidende Nachteile (s. 1.2). Dies spiegelt sich auch im Vergleich mit den Ergebnissen aus früheren,

ähnlich angelegten histometrischen Studien wider: Die mittlere Epidermisverdünnung reicht hier nach vierwöchiger Steroidbehandlung z.B. im Betamethasonvalerat-Feld von fast gar keiner Veränderung [97] über eine Dickenreduktion von 14% (hier sogar nach 8 Wochen Behandlungsdauer) [81] bis zu ca. 30% [18,21]. In meinen OCT-Ergebnissen war im gleichen Behandlungsareal eine Reduktion der Epidermisdicke um 36,2% zu verzeichnen. Die Histologie scheint daher aufgrund der großen Streubreite ihrer Ergebnisse – die Ursachen hierfür wurden bereits in 1.2.1 aufgeführt – sowohl zur Quantifizierung von Steroidatrophie als auch zur Validierung der OCT-Ergebnisse nicht geeignet.

Ein weiterer Vorteil der OCT ist die geringere Störanfälligkeit durch verschiedene physiologische Faktoren verglichen mit Ultraschall und Profilometrie: Die Dermismorphologie unterliegt zahlreichen Einflussgrößen wie beispielsweise der Körperposition, dem Alter, der Tageszeit, dem Wasserhaushalt und den Sexualhormonen. So ist die Dermis im Stehen dicker als im Liegen. Ebenso nimmt ihre Dicke im Tagesverlauf, bei stärkerer Hydratisierung und bei Frauen mit während des Zyklus steigendem Östrogenspiegel zu [27,28,44]. UV-Exposition beeinflusst neben der Dermisdicke sogar die Echogenität [43]. Die Störanfälligkeit der Ultraschall-Messungen zeigt sich auch in der Betrachtung früherer Studien: Nach vierwöchiger Applikation verschiedener Steroide schwanken die Ergebnisse der Dermisdickenreduktion beispielsweise im Betamethasonvalerat-Areal zwischen ca. 9% und 23% [60,66,68,73]. Meine Ergebnisse für dieses Testfeld liegen mit 12,8% durchschnittlicher Dermisdickenreduktion ebenfalls in dieser Größenordnung (wie auch die Messwerte der anderen Testfelder), doch lässt sich insgesamt eine gewisse Spannweite in den Ergebnissen der verschiedenen Studien beobachten, die unter anderem auf die oben genannten Störfaktoren zurückzuführen ist.

Auch die Oberflächenstruktur der Haut wird durch verschiedene Parameter verändert: Bei trockener Umgebungsluft, höherem Alter, und geringerer Hydratation nimmt die Hautrauheit zu. Selbst die Basissalbe von lokalen Steroiden kann eine Veränderung der Rauheit bewirken [23,24,67,78].

Die Epidermismorphologie dagegen wird durch solche Faktoren entweder gar nicht oder in viel geringerem Ausmaß beeinflusst. So bewirkt z.B. eine stärkere Hydratisierung vielmehr einen leichten Abfall des Lichtabschwächungskoeffizienten, also eine Zunahme der Eindringtiefe des Lichtsignals, als eine Änderung der Epidermisdicke [113]. Die Epidermisdickenmessung mit OCT ist daher viel unempfindlicher und konstanter als Dermisdicke und Hautrauheit.

Bei Betrachtung der OCT-Ergebnisse fällt ein Aspekt besonders ins Auge: Sowohl das freie als auch das Placebo-Testfeld wiesen nach drei Tagen eine signifikante Epidermisverdünnung auf. Im Ultraschall zeigte sich erst nach 21 Tagen in den gleichen Testfeldern eine signifikante Dermisverdünnung. Dies belegt nicht nur OCT als sensiblere Messmethode, sondern eröffnet auch neue Erkenntnisse zur Steroidatrophie: Es kann zwar bekanntermaßen auch bei topischer Anwendung von Glukokortikoiden zu systemischen Effekten kommen, doch ist dies abhängig von Stärke des Präparates, Dauer und Lokalisation der Behandlung sowie Hautzustand [14,17,64,73,81,83]. Für Hautgesunde würde man bei vierwöchiger externer Steroidanwendung an den Armen keine oder eine erst gegen Ende der Behandlung auftretende systemische Wirkung erwarten, wobei dann auch in den unbehandelten Feldern Atrophie auftreten kann. So stellt es sich in den Ultraschallergebnissen dar. Mit OCT jedoch ließ sich bereits nach drei Tagen eine systemische Wirkung in Form einer signifikanten Epidermisatrophie der unbehandelten Felder beobachten. Eine Ursache hierfür könnte neben einer systemischen Wirkung auch das unabsichtliche „Verschmieren“ der Steroide über die Grenzen der Testfelder hinaus sein. Doch bei genauer Betrachtung der entschlüsselten Präparateverteilung auf den Probandenarmen gibt es hierfür keinen Anhalt: Eine Epidermisverdünnung im freien Feld trat völlig unabhängig davon auf, ob ein starkes Steroid oder beispielsweise das Placebo-Feld benachbart war. So ließ sich bei manchen Probanden trotz Nachbarschaft zu Clobetasolpropionat im freien Feld keine Epidermisatrophie nachweisen, bei anderen wiederum trat sie sogar bei benachbartem Placebo-Feld auf. Angesichts dieser Unregelmäßigkeit kann auf eine systemische Wirkung geschlossen werden, die bei manchen Teilnehmern stärker, bei anderen schwächer ausgeprägt war. Sicherlich ist dieser Effekt dosisabhängig: Auch Pagnoni et al. untersuchten 1999 die steroidinduzierte Epidermisverdünnung an den Armen mit OCT, allerdings unter Verwendung nur eines Präparates: Clobetasolpropionat [86]. Hier reduzierte sich die Epidermisdicke lediglich um 17,6% in 3 Wochen, während sich in unserer Studie im Clobetasol-Feld nach 3 Wochen eine mit 35,3% doppelt so starke Reduktion verzeichnen ließ. Dieser Unterschied könnte auf eben jener systemischen Wirkung gründen, die bei der Verwendung von vier Steroiden natürlich stärker ausgeprägt ist als bei dem Einsatz nur eines Steroidpräparates. Die Tatsache, dass in unserer Studie mit OCT dieser Effekt schon nach drei Tagen wahrgenommen werden konnte, unterstreicht ihre Bedeutung in der klinisch-therapeutischen Anwendung: Sowohl lokale als auch systemische Steroidwirkungen

können durch den Einsatz von OCT früher als bisher detektiert und überwacht werden. Die klinische Bedeutung dieses beobachteten Früheffektes von lokal und umschrieben angewendeten Steroiden ist groß. Bei einer Therapie von beispielsweise Handekzemen muss offensichtlich mit einer begleitenden Epidermisatrophie auch an der übrigen Haut gerechnet werden.

Interessant ist auch, dass nach der dreiwöchigen Regenerationsphase die Epidermisdicke noch nicht wieder ihren Ausgangswert erreichte, der Unterschied zwischen T0 und T6 ist für alle Testfelder mit $p \leq 0,05$ statistisch signifikant, im Gegensatz zur Dermisdicke, die sich nur noch im Clobetasol- und Methylprednisolon-Feld signifikant vom Ausgangswert unterscheidet (s. Wilcoxon-Paardifferenzentests im Anhang). Man muss daher annehmen, dass die Wiederherstellung der normalen Proliferationsrate der offensichtlich stark beeinflussten epidermalen Basalzellen nach Aussetzen der Steroidbehandlung länger dauert als die Aktivierung der nur gering supprimierten dermalen Glykosaminoglykansynthese mit darauf folgender Wassereinlagerung und Verdickung der Dermis. Die Steroidatrophie der Epidermis verglichen mit der Dermis ist also durch früheres Auftreten und eine längere Regenerationsphase gekennzeichnet.

Die Profilometrie-Ergebnisse dieser Studie zeigen zwar die im Sinne einer antiproliferativen Wirkung zu erwartende Tendenz in Richtung Abflachung des Hautreliefs, doch sind sowohl Zeitverlauf dieses Effekts als auch Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstärken wesentlich schwächer ausgeprägt als bei den OCT- und Ultraschall-Messungen. Somit muss die Bedeutung der Profilometrie – trotz der hier im Gegensatz zu früheren Studien recht einheitlichen und schlüssigen Ergebnisse [61,68,118] – für die Messung von Steroidatrophie als eher gering eingeschätzt werden.

Die Ergebnisse der Echodichtemessungen im Ultraschall entsprechen denen früherer Studien, wobei eine unter ihnen besonders zu erwähnen ist: Richard et al. untersuchten 1996 mit 20 MHz-Ultraschall den Effekt von Clobetasolpropionat und Basislotion auf die Dermisdicke und erstmalig insbesondere auf die Echogenität [91]. Dabei kam es gleichsam in beiden Testfeldern zu einem raschen signifikanten Anstieg der Echogenität in den ersten zwei Wochen, gefolgt von einer Plateauphase bis zur sechsten Woche und einem Abfall in den drei Wochen nach der Behandlung. Der Unterschied zwischen beiden Präparaten war an fast jedem Messtag signifikant.

In unserer Studie gab es nur an einem Messtag einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, und anstatt eines Plateaus kam es zu einem leichten Abfall nach der zweiten Woche, ansonsten decken sich jedoch die Ergebnisse mit denen Richards.

Veränderungen der Echodichte bedeuten Veränderungen in der Intensität des von der Dermis reflektierten Ultraschallsignals durch biologische und physikochemische Variationen. Ein wasserhaltiges Medium, wie beispielsweise das Ultraschallgel als Wasservorlaufstrecke, besitzt eine geringe Echodichte, Kollagenfasern dagegen kommen echoreich zur Darstellung. Die zunehmende Echodichte ist daher eng mit dem Mechanismus der Dermisverdünnung verknüpft: Durch die reduzierte Mukopolysaccharid- bzw. Glykosaminoglykansynthese kommt es als Früheffekt zu verminderter Wassereinlagerung in die Dermis, so dass sich in dieser Phase die Echodichte erhöht. Die einsetzende Vasokonstriktion trägt noch dazu bei [91]. Der in meiner Arbeit beobachtete daraufhin eintretende leichte Abfall der Echodichte könnte auf der später einsetzenden Reduktion der Kollagenfasersynthese beruhen.

Im Gegensatz zur Dermisverdünnung war hier auch im freien und im Placebo-Feld schon früh ein signifikanter Anstieg der Echodichte messbar. Dies ist Ausdruck der bereits bei der Epidermisverdünnung beobachteten systemischen Wirkung, welche demnach mit Ultraschall durch die Echodichtemessung viel besser erfasst werden konnte als durch die Dermisdickenmessung.

Der Lichtabschwächungskoeffizient im OCT-Bild – gemessen in der oberen Dermis – zeigte tendenziell die gleichen Veränderungen wie die Echodichte. Zwar nahm er in geringerem Maße, jedoch in allen Testfeldern signifikant zu.

Folglich ermöglichen sowohl Ultraschall als auch OCT Aussagen über steroidinduzierte Substanzveränderungen der Dermis zu treffen, doch ist der Parameter Echodichte im Ultraschall dafür besser geeignet.

Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstärkegruppen der Präparate konnten mit allen drei Methoden gleichsam herausgearbeitet werden. Lediglich beim Lichtabschwächungskoeffizienten ergab sich nicht die typische Abstufung der Präparate, auch konnten hier keine signifikanten Unterschiede errechnet werden. Bei den anderen Messparametern unterschied sich vor allem Clobetasolpropionat statistisch signifikant von den schwach- bzw. nicht wirksamen Substanzen oder dem freien Feld. Auch die Platzierung der übrigen Präparate in den Diagrammen zu Epidermis-, Dermisdicke und -echogenität, Rz und Ra entsprach dem erwarteten Ergebnis, abgesehen von Hydrokortison,

das hier als schwächste, jedoch verglichen mit freiem und Placebo-Feld nicht signifikant unterschiedliche Substanz zur Darstellung kommt. Methylprednisolonaceponat als Steroid der neuen Generation mit starkem Wirk- und gleichzeitig geringem Nebenwirkungspotenzial induzierte – besonders gut in den OCT-Ergebnissen sichtbar – tatsächlich weniger Atrophie als vergleichbar wirksame Steroide (wie z.B. Betamethasonvalerat), so dass die neue Klassifikation der Steroide nach dem therapeutischen Index (TIX) sehr sinnvoll und notwendig erscheint. Dennoch war selbst in den Dermisdickenmessungen eine schon früh auftretende signifikante Atrophie im Methylprednisolon-Feld zu beobachten, die allerdings auch auf der oben beschriebenen, durch die anderen Präparate mitverursachten systemischen Wirkung gründen könnte. Jedoch wäre diese dann mit Ultraschall lediglich in diesem Messfeld zu beobachten, so dass die Atrophie eher nicht allein auf einen systemischen Effekt zurückgeführt werden kann. Dies widerspricht der Fachinformation der Firma Schering zu Advantan®-Salbe, laut der es in klinischen Studien auch nach 12 Behandlungswochen bei Erwachsenen nicht zu einer Hautatrophie gekommen sein soll. Daher stellt sich die Frage, ob das Atrophiepotenzial bzw. der TIX solch „neuer“ – angeblich nebenwirkungsfreier – Steroide eventuell erneut zu prüfen ist. OCT stellt eine geeignete Methode zur Evaluierung des TIX dar, indem sie die früh eintretende Epidermisatrophie vergleichend für verschiedene Präparate einfach und genau messen kann.

Mit der Optischen Kohärenztomographie gelang es also, Steroidatrophie früher und sensibler zu messen als mit 20-MHz-Ultraschall und Profilometrie. Sie ermöglichte sogar den frühen Nachweis einer unerwarteten systemischen Wirkung. Zudem zeigte sich, dass die Epidermis nach Steroidbehandlung eine längere Regenerationszeit benötigt als die Dermis. Als nicht-invasive, einfach durchführbare und wenig störanfällige Methode eignet sich OCT gut zur Verlaufsbeobachtung einer topischen Glukokortikoidtherapie. Wirkstärke und unerwünschte Wirkungen der Präparate lassen sich sowohl im Sinne der traditionellen Wirkstärkeklassifikation als auch im Sinne des neuen therapeutischen Index beurteilen. Dabei können Ultraschall und Profilometrie ergänzende Informationen liefern. In Zukunft sollte OCT demzufolge in der Dermatologie neben der Diagnostik auch verstärkt in der Überwachung von Therapien eingesetzt werden.

5. Zusammenfassung

Glukokortikoide besitzen einen sehr hohen Stellenwert in der dermatologischen Therapie. Sie können jedoch selbst bei lokaler Applikation diverse unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen. Dabei nimmt die Hautatrophie einen wichtigen Platz ein, da sie regelmäßig auftritt und bei den älteren Steroiden eng mit deren Wirkstärke verknüpft ist.

In dieser Arbeit sind mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT), Ultraschall und Profilometrie Epidermis- und Dermisatrophie sowie Oberflächenrauhigkeit der Haut unter vierwöchiger topischer Behandlung der Arme 20 gesunder Probanden mit vier verschiedenen starken Steroiden und der Basissalbe gemessen worden.

Es wurde untersucht, ob mit OCT eine Epidermisatrophie messbar ist und ob diese neue Aussagen zur Steroidatrophie ermöglicht. Ferner wurden im Vergleich dazu die Wertigkeit von Ultraschall und Profilometrie sowie die Unterschiede zwischen den Steroiden verschiedener Wirkstärkegruppen geprüft.

Dabei konnten alle drei Messmethoden steroidbedingte Hautveränderungen statistisch signifikant demonstrieren. Mit OCT jedoch gelang sogar der frühe Nachweis einer unerwarteten systemischen Wirkung, im Gegensatz zu den Messungen der Dermisdicke mit Ultraschall und der Oberflächenrauhigkeit mit Profilometrie. Zudem zeichnete sich OCT durch eine geringere Störanfälligkeit sowohl durch technische als auch durch physiologische Faktoren aus, verglichen mit den in dieser und in früheren Studien eingesetzten Messmethoden. Die typische Abstufung der Präparate konnte sowohl im Sinne der traditionellen Wirkstärkeklassifikation als auch des neuen therapeutischen Index mit allen Methoden ermittelt werden. Dabei induzierte auch Methylprednisolon als Steroid der neuen Generation mit hohem Wirk- und eigentlich geringem Nebenwirkungspotenzial schon früh eine signifikante Hautatrophie, so dass das Atrophiepotenzial solcher Steroide eventuell neu zu prüfen ist.

Die Optische Kohärenztomographie ist somit den bisher für solche Fragestellungen eingesetzten Messverfahren aufgrund höherer Sensitivität und geringerer Störanfälligkeit überlegen. Sie eignet sich daher als nicht-invasive, einfach durchführbare, wiederholbare, objektive und reproduzierbare Methode gut zur Verlaufsbeobachtung einer topischen Glukokortikoidtherapie. Dabei können Ultraschall und Profilometrie ergänzende Informationen liefern.

6. Literaturverzeichnis

1. Alexander H, Miller DL (1979): Determining skin thickness with pulsed ultrasound. *J Invest Dermatol* 72: 17-19
2. Altmeyer P (1977): Ein Beitrag zur Histologie der von Kortikoidexterna verursachten Hautveränderungen. *Hautarzt* 28: 83-88
3. Articus K (2000): Validierung und Anwendung eines photometrischen Verfahrens zur Rauigkeitsmessung von Hautoberflächen. *Med Diss Lübeck*
4. Black MM (1969): A modified radiographic method for measuring skin thickness. *Br J Dermatol* 81:661-666
5. Black MM, Platt NE, Mugglestone CJ (1981): A study of potential skin atrophy following topical application of weak corticosteroids. *Curr Med Res Opin* 7: 463-470
6. Boppart SA, Bouma BE, Pitris C, Tearney GJ, Southern JF, Brezinski ME, Fujimoto JG (1998): Intraoperative assessment of microsurgery with three-dimensional optical coherence tomography. *Radiology* 208: 81-86
7. Bouma BE, Tearney GJ, Compton CC, et al. (2000): High resolution imaging of the human esophagus and stomach in vivo using optical coherence tomography. *Gastrointest Endosc* 51: 467-474
8. Brazzini B, Pimpinelli N (2002): New and established topical corticosteroids in dermatology. *Am J Clin Dermatol* 3: 47-58
9. Breitbart EW, Hicks R, Rehenning W (1986): Möglichkeiten der Ultraschalldiagnostik in der Dermatologie. *Z Hautkr* 61: 522-526
10. Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Swanson EA, Southern JF, Fujimoto JG (1997): Optical biopsy with optical coherence tomography: feasibility for surgical diagnostics. *J Surch Res* 15: 32-40
11. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, Boppart SA, Hee MR, Swanson EA, Southern JF, Fujimoto JG (1996): Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) with optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 77: 92-93
12. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Southern JF, Fujimoto JG (1996): Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 93: 1206-1213
13. Browning DJ, Mc Owen MD, Bowen RM, et al. (2004): Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 111: 712-715

14. Carruthers JA, August PJ, Staughton RCD (1975): Observations on the systemic effect of topical clobetasol propionate (Dermovate). *Br Med J* 4: 203-204
15. Chen Z, Milner TE, Wang X, Srinivas S, Nelson JS (1998): Optical doppler tomography: imaging in vivo blood flow dynamics following pharmacological intervention and photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 67: 56-60
16. Choi B, Milner TE, Kim J, et al. (2004): Use of optical coherence tomography to monitor biological tissue freezing during cryosurgery. *J Biomed Opt* 9: 282-286
17. Clement M, du Vivier A (1990): *Praxis der kutanen Steroidtherapie*. Blackwell Ueberreuter Wissenschaft, Berlin: 1-19, 49-61
18. Delforno C, Holt PJA, Marks R (1978): Corticosteroid effect on epidermal cell size. *Br J Dermatol* 98: 619-623
19. Dumas KJ, Scholtz JR (1972): The psoriasis bio-assay for topical corticosteroid activity. *Acta Derm Venereol* 52: 43-48
20. Dykes PJ, Francis AJ, Marks R (1976): Measurement of dermal thickness with the harpenden skinfold caliper. *Arch Derm Res* 256: 261-263
21. Dykes PJ, Marks R (1977): Measurement of skin thickness: a comparison of two in vivo techniques with a conventional histometric method. *J Invest Dermatol* 69: 275-278
22. Dykes PJ, Marks R (1979): An appraisal of the methods used in the assessment of atrophy from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 101: 599-609
23. Eberlein-Konig B, Schafer T, Huss-Marp J, Darsow U, Mohrenschlager M, Herbert O, Abeck D, Kramer U, Behrendt H, Ring J (2000): Skin surface pH, stratum corneum hydration, transepidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children. *Acta Derm Venereol* 80: 188-191
24. Egawa M, Oguri M, Kuwahara T, Takahashi M (2002): Effect of exposure of human skin to a dry environment. *Skin Res Technol* 8: 212-218
25. Eichler HJ, Fleischer A, Kross J, Krystek M, Lang H, Niedrig H, Rauch H, Schmahl G, Schoenebeck H, Sedlmayr E, Weber H, Weber K (1993): *Optik*. 9. Aufl.; Walter de Gruyter, Berlin-New York: 325-333, 357-359
26. Eichler HJ, Gobrecht H, Krystek M, Niedrig H, Richter M, Schoenebeck H, Weber H, Weber K (1987): Band III *Optik*. In: Bergmann, Schaefer (eds.): *Lehrbuch der Experimentalphysik*. 8. Aufl.; Walter de Gruyter, Berlin-New York: 444-451

27. Eisenbeiß C, Welzel J, Eichler W, Klotz K (2001): Influence of body water distribution on skin thickness: measurements using high-frequency ultrasound. *Br J Dermatol* 144: 947-951
28. Eisenbeiß C, Welzel J, Schmeller W (1998): The influence of female sex hormones on skin thickness: evaluation using 20 MHz sonography. *Br J Dermatol* 139: 462-467
29. Elsner P, Kerscher M, Korting HC, Krutmann J, Luger TA, Niedner R, Röcken M, Ruzicka T, Kapp A, Schwarz T (1999): Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer Index. AWMF online (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften): Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG); AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/034
30. Epstein EH, Bonifas JM (1982): Glucocorticoid receptors in normal human skin. *J Invest Dermatol* 78: 144-146
31. Feiweil M, James VH, Barnett ES (1969): Effect of potent topical steroids on plasma-cortisol levels of infants and children with eczema. *Lancet* 1: 485-487
32. Fercher AF, Menedoht K, Werner W (1988): Eye length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett* 13: 186-188
33. Friedrichsen B (1994): Der Einfluß der Entnahme von Silikonabdrücken auf die Ergebnisse der Laser-Profilometrie bei gesunder Haut und am Ekzem. *Med Diss Lübeck*
34. Frosch PJ (1986): Modelle zur Bestimmung von Glucocorticoidatrophie. *Z Hautkr* 61: 53-57
35. Frosch PJ, Behrenbeck EM (1980): Hautatrophie durch verschiedene Corticosteroide am Ammoniumhydroxid-Blasen-Test sowie im Duhring-Kammer-Test am Menschen. *Akt Dermatol* 6: 51-61
36. Frosch PJ, Behrenbeck EM, Frosch K, Macher E (1981): The Duhring chamber assay for corticosteroid atrophy. *Br J Dermatol* 104: 57-65
37. Frosch PJ, Reckers R, Wendt H (1981): Der Corticoid-Hornschichttest: Eine neue Methode zur Erfassung des Nebenwirkungsrisikos topischer Kortikosteroide. *Arch Derm Res* 270: 252
38. Frosch PJ, Wendt H (1985): Human models in quantification of corticosteroid adverse effect. In: Maibach, Lowe (eds.): *Models in Dermatology*. Karger, Basel. Vol. 2: 5-15

39. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME (2000): Optical coherence tomography: An emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* 2: 9-25
40. GFMesstechnik GmbH, Teltow, Deutschland: Handbuch PRIMOS, Optisches 3D-Invivo- Hautmesssystem
41. Gianotti B (1988): Current treatment guidelines for topical corticosteroids. *Drugs* 36: 9-14
42. Gladkova ND, Petrova A, Nikulin NK, Radenska-Lopovok SG, Snopova LB, Chumakov YP, Nasonova VA, Gelikonov VM, Gelikonov GV, Kuranov RV, Sergeev AM, Feldchtein FI (2000): In vivo optical coherence tomography imaging of the skin: norm and pathology. *Skin Res Technol* 6: 6-16
43. Gniadecka M, Jemec GB (1998): Quantitative evaluation of chronological ageing and photoageing in vivo: studies on skin echogenicity and thickness. *Br J Dermatol* 139: 815-821
44. Gniadecka M, Serup J, Söndergaard J (1994): Age-related diurnal changes of dermal oedema: evaluation by high-frequency ultrasound. *Br J Dermatol* 131: 849-855
45. Goa KL (1988): Clinical pharmacology and pharmacokinetic properties of topically applied corticosteroids: a review. *Drugs* 36: 51-61
46. Goldman L, O'Hara H, Baskett J (1953): A study of the local reactions in man to cortisone and compound F. *J Invest Dermatol* 20: 271-283
47. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, Coker JG, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG (1996): Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularisation. *Ophthalmology* 103: 1260-1270
48. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG (1995): Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 113: 1019-1029
49. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG (1995): Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology* 102: 748-756
50. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Reichel E, Duker JS, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG (1995): Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathie. *Am J Ophthalmol* 120: 65-74

51. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF (1949): The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24: 181-197
52. Herrmann JM, Pitris C, Bouma BE, Boppart SA, Jesser CA, Stamper DL, Fujimoto JG, Brezinski ME (1999): High resolution imaging of normal and osteoarthritic cartilage with optical coherence tomography. *J Rheumatol* 26: 627-635
53. Hoffmann K, Auer T, Stücker M, Hoffmann A, Altmeyer P (1998): Comparison of skin atrophy and vasoconstriction due to mometasone furoate, methylprednisolone and hydrocortisone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 10: 137-142
54. Hoffmann K, el-Gammal S, Altmeyer P (1990): B-scan-Sonographie in der Dermatologie. *Hautarzt* 41: 7-16
55. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG (1994): Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 112: 1584-1589
56. Kaidbey KH, Kligman AM (1974): Assay of topical corticosteroids by experimental inflammation in humans. *J Invest Dermatol* 63: 292-297
57. Kaiser H, Kley HK (1997): Cortisontherapie. *Corticoide in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 10. Aufl.
58. Karow T, Lang-Roth R (2003): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 11. Aufl.: 508
59. Kerscher MJ, Hart H, Korting HC, Stalleicken D (1995): In vivo assessment of the atrophogenic potency of mometasone furoate, a newly developed chlorinated potent topical glucocorticoid as compared to other topical glucocorticoids old and new. *Int J Clin Pharmacol Ther* 33: 187-189
60. Kerscher MJ, Korting HC (1992): Topical glucocorticoids of the non fluorinated double-ester type. Lack of atrophogenicity in normal skin as assessed by high-frequency ultrasound. *Acta Derm Venereol* 72: 214-216
61. Kerscher MJ, Korting HC, Mehringer L, Mätzig R (1996): 0.05% clobetasol 17-propionate cream and ointment but not the corresponding 0.1% triamcinolone acetonide preparations increase skin surface roughness: a possible dissociation of unwanted epidermal and dermal effects. *Skin Pharmacol* 9: 120-123
62. Kirby JD, Munro DD (1976): Steroid induced atrophy in an animal and human model. *Br J Dermatol* 94: 111-119

63. von Kobyletzki G, Schreiber D, Dirschka T, Hartwig R (2002): Therapieprinzipien: Systemische Therapie. In: Altmeyer P, Dirschka T, Hartwig R (eds.): *Klinikleitfaden Dermatologie*. 1. Aufl.; Urban & Fischer, München: 694-695
64. Koch E, Hornstein OP (1985): Corticosteroide. In: Hornstein OP, Nürnberg E (eds.): *Externe Therapie von Hautkrankheiten. Pharmazeutische und medizinische Praxis*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 103-125
65. Kolbe L, Kligman AM, Schreiner V, Stoudemeyer T (2001): Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. *Skin Res Technol* 7: 73-77
66. Korting HC (1993): Topical glucocorticoids and thinning of normal skin as to be assessed by ultrasound. In: Korting HC, Maibach HI (eds): *Topical glucocorticoids with increased benefit/risk ratio*. *Curr Probl Dermatol* 21, Karger, Basel: 114-121
67. Korting HC, Kerscher M, Vieluf D, Mehringer L, Megele M, Braun-Falco O (1991): Commercial glucocorticoid formulations and skin dryness. Could it be caused by the vehicle? *Acta Derm Venereol* 71: 261-263
68. Korting HC, Unholzer A, Schäfer-Korting M, Tausch I, Gassmueller J, Nietsch KH (2002): Different skin thinning potential of equipotent medium-strength glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 15: 85-91
69. Korting HC, Vieluf D, Kerscher M (1992): 0.25% prednicarbate cream and the corresponding vehicle induce less skin atrophy than 0.1% betamethasone-17-valerate cream and 0.05% clobetasol-17-propionate cream. *Eur J Clin Pharmacol* 42: 159-161
70. Lehmann P, Zheng P, Lavker RM, Kligman AM (1983): Corticosteroid atrophy in human skin. A study by light, scanning, and transmission electron microscopy. *J Invest Dermatol* 81: 169-176
71. Levy J, Gassmueller J, Schroder G, Audring H, Sonnichsen N (1994): Comparison of the effects of calcipotriol, prednicarbate and clobetasol 17-propionate on normal skin assessed by ultrasound measurement of skin thickness. *Skin Pharmacol* 7: 231-236
72. Löning M, Lankenau E, Strunk C, Krokowski M, Diedrich K, Hüttmann G (2003): Optische Kohärenztomographie – ein neues hochauflösendes Schnittbildverfahren als Ergänzung zur Kolposkopie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 63: 1-4
73. Lubach D, Kietzmann M (1992): Dermatokortikoide. *Pharmakologie und Therapie*. In: Marghescu S, Wolff HH, Zaun H (eds.): *Dermatologie*. W. Kohlhammer, Stuttgart: 7-37, 61-72, 80-89

74. Lubach D, Kietzmann M (1992): Anti-inflammatory effect and thinning of the skin: models for testing topically applied corticosteroids on human skin. In: Maibach HI, Surber C (eds): Topical corticosteroids. Karger, Basel: 26-41
75. Lubach D, Koppe R (1984): Die kombinierte Kompressions- und Dickenmessung (KD-Messung) einer Hautfalte. Beschreibung einer neuen Methode. *Ärztl Kosmetol* 14: 243-251
76. Lubach D, Rath J, Kietzmann M (1995): Skin atrophy induced by initial continuous topical application of clobetasol followed by intermittent application. *Dermatology* 190: 51-55
77. Lyell A (1976): Indications for systemic steroids in dermatology. *Br J Dermatol* 94: 131-133
78. Manuskiatti W, Schwindt DA, Maibach HI (1998): Influence of age, anatomic site and race on skin surface roughness and scaliness. *Dermatology* 196: 401-407
79. McKenzie AW, Stoughton RB (1962): Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol* 86: 608-610
80. Meyer CH, Sekundo W (2004): Evaluation of granular corneal dystrophy with optical coherence tomography. *Cornea* 23: 270-271
81. Mills CM, Marks R (1993): Side effects of topical glucocorticoids. In: Korting HC, Maibach HI (eds.): Topical glucocorticoids with increased benefit/risk ratio. *Curr Probl Dermatol* 21, Karger, Basel: 122-131
82. Niedner R (1992): Glucocorticosteroide. In: Niedner R, Ziegenmeyer J (eds.): *Dermatika. Therapeutischer Einsatz, Pharmakologie und Pharmazie.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart: 76-88
83. Niedner R (1997): Hautkrankheiten. In: Kaiser H, Kley HK (eds.): *Cortisontherapie. Corticoide in Klinik und Praxis.* 10.Aufl.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 478-497
84. Nouri-Mahdavi K, Hoffmann D, Tannenbaum DP, et al. (2004): Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 137: 228-235
85. Oikarinen A, Haapasaari KM, Sutinen M, Tasanen K (1998): The molecular basis of glucocorticoid-induced skin atrophy: topical glucocorticoid decreases both collagen synthesis and the corresponding collagen mRNA level in human skin in vivo. *Br J Dermatol* 139: 1106-1110
86. Pagnoni A, Knuettel A, Welker P, Rist M, Stoudemayer T, Kolbe L, Sadiq I, Kligman AM (1999): Optical coherence tomography in dermatology. *Skin Res Technol* 5: 83-87

87. Pan Y, Lankenau E, Welzel J, Birngruber R, Engelhardt R (1996): Optical coherence-gated imaging of biological tissues. *IEEE J Selected Top Quantum Lasers Med Biol* 2: 1029-1034
88. Pitris C, Goodman A, Boppart SA, Libus JJ, Fujimoto JG, Brezinski ME (1999): High-resolution imaging of gynecologic neoplasms using optical coherence tomography. *Obstet Gynecol* 93: 135-139
89. Prakash A, Benfield P (1998): Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders. *Drugs* 55: 145-163
90. Pressekonferenz Berlin, Essex Pharma (2003): Therapeutischer Index erleichtert die Auswahl verträglicher Substanzen. Keine Angst vor Kortison. *MMW Fortschr Med* 64: 145
91. Richard S, Duteil L, Poli F, de Rigal J, Querleux B, Queille-Roussel C, Lévêque JL, Revuz J (1996): Echographic assessment of corticosteroid-induced skin-thinning, including echogenicity measurement. *Skin Res Technol* 2: 18-22
92. Schmeller W, Koch EMW, Wolff HH (1986): Vergleichsprüfungen von Formulierungen mit steroidal und nichtsteroidal Wirkstoffen im Psoriasis-Plaque-Test. *Z Hautkr* 61: 87-96
93. Seidenari S (1995): Ultrasound B-mode imaging and in vivo structure analysis. In: Serup J, Jemec GBE (eds.): *Non-invasive methods and the skin*. CRC Press Boca Raton, Ann Arbor, London: 257-267
94. Smith EW, Haigh JM (1993): Ranking of topical glucocorticoids. Principles and results. In: Korting HC, Maibach HI (eds.): *Topical glucocorticoids with increased benefit/risk ratio*. *Curr Probl Dermatol* 21, Karger, Basel: 89-96
95. Sneddon IB (1976): Atrophy of the skin. The clinical problems. *Br J Dermatol* 94: 121-123
96. Snyder DS, Greenberg RA (1977): Radiographic measurement of topical corticosteroid-induced atrophy. *J Invest Dermatol* 69: 279-281
97. Somerma S, Lassus A, Salde L (1984): Assessment of atrophy of human skin caused by corticosteroids using chamber occlusion and suction blister techniques. *Acta Derm Venereol* 64: 41-45
98. Spearman RIC, Jarrett A (1975): Bioassay of corticosteroids for topical application. *Br J Dermatol* 92: 581-584

99. Sulzberger MB, Witten VH (1952): The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 19: 101-102
100. Sulzberger MB, Witten VH, Yaffe SN (1951): Cortisone acetate administered orally in dermatologic therapy. *AMA Arch Derm Syphilol* 64: 573-579
101. Takeda K, Arase S, Takahshi S (1988): Side effects of topical corticosteroids and their prevention. *Drugs* 36: 15-23
102. Tan CY, Marks R, Payne P (1981): Comparison of xeroradiographic and ultrasound detection of corticosteroid induced dermal thinning. *J Invest Dermatol* 76: 126-128
103. Tan CY, Statham B, Marks R, Payne PA (1982): Skin measurement by pulsed ultrasound: its reproducibility, validation and variability. *Br J Dermatol* 106: 657-667
104. Tearney GJ, Brezinski ME, Bouma BE, Boppart SA, Pitris C, Southern JF, Fujimoto JG (1997): In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science* 276: 2037-2039
105. Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF, Bouma BE, Hee MR, Fujimoto JG (1995): Determination of the refractive index of highly scattering tissue by optical coherence tomography. *Opt Lett* 20: 2258-2261
106. Van den Hoven WE, Van den Berg TP, Korstanje C (1991): The hairless mouse model for study of local and systemic atrophogenic effects following topical application of corticosteroids. *Acta Derm Venereol* 71: 29-31
107. Welzel J (2000): Optische Kohärenztomographie - ein neues nicht-invasives Verfahren zur morphologischen Darstellung der Haut. *Akt Dermatol* 26: 174-177
108. Welzel J (2001): Optical coherence tomography: a review. *Skin Res Technol* 7: 1-9
109. Welzel J, Bruhns M, Wolff HH (2003): Optical coherence tomography in contact dermatitis and psoriasis. *Arch Derm Res* 295: 50-55
110. Welzel J, Lankenau E, Birngruber R, Engelhardt R (1997): Optical coherence tomography of the human skin. *J Am Acad Dermatol* 37: 958-963
111. Welzel J, Lankenau E, Engelhardt R (1998): Optische Kohärenztomographie als ein neues Verfahren zur Darstellung oberflächennaher Strukturen der Haut. In: Garbe C, Rassner G (eds.): *Dermatologie – Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie*. Springer, Berlin: 9-12
112. Welzel J, Noak J, Lankenau E, Engelhardt R (2001): Optical coherence tomography in dermatology. In: Bouma BE, Tearney GJ (eds.): *Handbook of Optical Coherence Tomography*. Marcel Dekker, Inc., New York-Basel: 539-561

113. Welzel J, Reinhardt C, Lanckenau E, Winter C, Wolff HH (2004): Changes in function and morphology of normal human skin: evaluation using optical coherence tomography. *Br J Dermatol* 150: 220-225
114. Wendt H, Frosch PJ (1982): *Klinisch-pharmakologische Modelle zur Prüfung von Corticoidexterna*. Karger, Basel
115. Wester RC, Maibach HI (1993): Percutaneous absorption of topical corticosteroids. In: Korting HC, Maibach HI (eds.): *Topical glucocorticoids with increased benefit/risk ratio*. *Curr Probl Dermatol* 21, Karger, Basel: 45-60
116. Wilson-Jones E (1976): Steroid atrophy – a histological appraisal. *Dermatologica* 152: 107-115
117. Winter GD, Wilson L (1976): The effect of clobetasone butyrate and other topical steroids on skin thickness of the domestic pig. *Br J Dermatol* 94: 545-548
118. Wolff HH, Kreusch JF, Wilhelm KP, Klaus S (1993): The psoriasis plaque test and topical corticosteroids: evaluation by computerised laser profilometry. In: Korting HC, Maibach HI (eds.): *Topical glucocorticoids with increased benefit/risk ratio*. *Curr Probl Dermatol* 21, Karger, Basel: 107-113
119. Wozel G, Barth J (1992): Amcinonid und Prednicarbat. Vergleichende Untersuchungen im Psoriasis-Plaque-Test. *Akt Dermatol* 18: 116-118
120. Yang Y, Whiteman S, van Pttius DG, He Y, Wang RK, Spiteri MA (2004): Use of optical coherence tomography in delineating airways microstructure: comparison of OCT images to histopathological sections. *Phys Med Biol* 49: 1247-1255
121. Young JM, Yoxall BE, Wagner BM (1977): Corticosteroid-induced dermal atrophy in the rat. *J Invest Dermatol* 69: 458-462
122. Zagaynova EV, Streltsova OS, Gladkova ND, Snopova LB, Gelikonov GV, Feldchtein FI, Morozov AN (2002): In vivo optical coherence tomography feasibility for bladder disease. *J Urol* 167: 1492-1496

Wirkstärkeklassifikation externer Glukokortikoide (aus [83])

“Generic name”	Konzentration (%)	Handelsname	Zubereitung	
Klasse I				
Hydrocortison	0,333	Sanatison Mono 1/3%	S	
		Ficortril mite 0,5%	S	
	0,500	Ficortril Lotio	Lo	
		Hydrocortison Wolff 0,5%	C, Lo	
		Munitren H fettend/fettarm	S	
		Ficortril Salbe 1%	S	
		Sanatison Mono 1%	S	
		Hydrocortison Wolff 1%	C	
		Cutisol	C	
		Cutisol crinale	L	
Hydrocortisonacetat	0,250	Ekzesin	S	
	0,050	Velopural	S	
	1,000	HC Salbe Mago KG	S	
		Sagittacortin	S	
Prednisolon	0,250	Cordes H	C, S	
		Prednisoloncreme LAW	C	
	0,400	Prednisolonsalbe LAW	S	
		Linola H N	E (O/W)	
Hydrocortison	1,000	Linola H Fett N	E (O/W)	
	Fluocortinbutylester	0,750	Ficortril Salbe 1,0%	S
	Triamcinolonacetonid	0,0018	Vaspit	S, FS, C
Dexamethason	0,0066	Volonimat Spray	Spray	
	0,030	Arutrin-Spray	Spray	
	0,035	Anemul mono	S, C	
		Tuttozem N Spezial-Ekzemsalbe	S	
		Dexamethasoncreme LAW	C	
Clocortolonpivalat plus-hexanoat	je 0,030	Dexamethasonsalbe LAW	S	
		Kabanimat	S, C	
Klasse II				
Clobetasonbutyrat	0,050	Emovate	S, C	
Hydrocortisonaceponat	0,100	Retef	S, C, FS	
Dexamethason	0,080	Dexamethason Wolff	C	
Dexamethason plus-sulfobenzoat	je 0,050	Duodexa N	S	
Alclometasondipropionat	0,050	Delonal	S, C	
Flumethasonpivalat	0,020	Locacorten	S, C, Lo, Sch	
		Cerson Creme 0,02	C	
		Cerson Salbe 0,02	S	
		Extracort	C, S	
Triamcinolonacetonid	0,025	Volonimat N	C, S	
Fluoprednidenacetat	0,050	Decoderm	S	
	0,100	Decoderm	C, Lo	
Fluorandrenolon	0,025	Sermaka 1/2	S, C	
Hydrocortisonbutyrat	0,100	Alfason	S, C, CreSa, L	
Hydrocortison-buteprat	0,100	Pandel	S, C	
Betamethasonbenzoat	0,025	Euvaderm	C	
Fluocortolon	0,200	Syracort	S, C, G	
Clocortolonpivalat plus-hexanoat	je 0,100	Kaban	S, C, FS, Lo	
Desonid	0,050	Tridesilon	S, C	
	0,100	Topifug	C	
		Sterax 0,1%	C	

"Generic name"	Konzentration (%)	Handelsname	Zubereitung
Fluoroandrenolon	0,050	Sermaka	S, C, Lo, Folie
Betamethasonvalerat	0,050	Betnesol V crinalite	L
		Betnesol V mite	S, C
		Celestan V mite	S, C
Triamcinolonacetonid	0,100	Delphicort	S, C
		Corticoid ratiopharm	S, C
		Triamcinolon Wolff	C
		Tri-Anemul	S
		Volon A	S, HS, C, Lo
Methylprednisolonaceponat	0,100	Advantan	S, C
Prednicarbat	0,250	Dermatop	S, FS, C, L
Fluocinolonacetonid	0,010	Jellin Gamma	C
Desoximetason	0,050	Topisolon mite	S
Halcinonid	0,025	Halcimat	C
Klasse III			
Mometasonfuroat	0,100	Ecural	FC, C, L
Betamethasonvalerat	0,100	Cordes Beta	S, C
		Betamethason Wolff	C
		Betnesol V crinale	L
		Betnesol V	S, C, Lo
		Celestan V crinale	L
		Celestan V	S, C,
		Eltina	C, S
Fluticasonpropionat	0,005	Flutivate-Salbe	S
	0,050	Flutivate-Creme	C
Halomethason	0,050	Sicorten	S, C
Betamethasondipropionat	0,050	Diprosone	S, C, L
		Diprosis	S, G
Fluocortolon plus Fluocortolonhexonat	je 0,250	Ultralan	C, S, FS, Spray, M
Fluocinolonacetonid	0,025	Jellin	S, C, Sch, G, L, Lo
Diflorasondiacetat	0,050	Florone	S, C, L
Desoximethason	0,250	Topisolon	S, FS, Lo
Fluocinonid	0,050	Topsym	S, FS, L
Amcinonid	0,100	Amciderm	S, C, FS, Lo
Halcinonid	0,100	Halog	S, FS, L
Diflucortolonvalerat	0,100	Nerisona	S, FS, C
Klasse IV			
Diflucortolonvalerat	0,300	Nerisona forte	FS
Clobetasolpropionat	0,050	Dermoxinale	L
		Dermoxin	S, C

Agenda:

Klasse I = schwach wirksam
 Klasse II = mittelstark wirksam
 Klasse III = stark wirksam
 Klasse IV = sehr stark wirksam

C = Creme, E = Emulsion, FC = Fettcreme, FS = Fettsalbe,
 G = Gel, HS = Haftsalbe, L = Lösung, Lo = Lotio, M = Milch,
 P = Paste, S = Salbe, Sch = Schaum, T = Tinktur

Therapeutischer Index -TIX

Zur Berechnung des TIX zugrunde liegende Kriterien mit zugehörigen Werten und Faktoren (nach [29])

	Wert	Faktor
Vasokonstriktion	0-3	4
Wirksamkeit bei atopischer Dermatitis (AD) im Vergleich mehrerer Glukokortikoide	0-3	5
Hautatrophie	0-3	6
Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse(HNNR)	0-3	2
Allergenes Potential	0-3	1

Berechnung des TIX für einige häufig angewandte Präparate (nach [29])

BV = Betamethasonvalerat, CP = Clobetasolpropionat, HC = Hydrokortison, HCB = Hydrokortisonbutyrat, MM = Mometasonfuroat, MP = Methylprednisolonaceponat, PC = Prednicarbat, TRI = Triamcinolonacetonid

Präparat	BV	CP	HC	HCB	MM	MP	PC	TRI
Vasokonstriktion	8	12	4	8	8	8	8	8
Wirksamkeit bei AD im Vergleich mehrerer Glukokortikoide	10	15	5	10	10	10	10	10
Summe 1	18	27	9	18	18	18	18	18
Hautatrophie	12	12	6	6	6	6	6	12
HNNR-Achse	2	4	2	2	2	2	2	4
Allergenes Potential	1	1	1	1	1	1	1	1
Summe 2	15	17	9	9	9	9	9	17
<i>Therapeutischer Index (Summe 1/Summe 2)</i>	<i>1,2</i>	<i>1,5</i>	<i>1,0</i>	<i>2,0</i>	<i>2,0</i>	<i>2,0</i>	<i>2,0</i>	<i>1,06</i>

Aufklärungsbogen

Sehr geehrte(r) Proband/in,

es ist schon seit längerer Zeit bekannt, dass die Behandlung mit Glukokortikoiden (= Cortison) als eine unerwünschte Wirkung eine Verdünnung der Haut an der betroffenen Stelle zur Folge hat.

Nun wollen wir mit einem neueren Gerät, der Optischen Kohärenztomographie, sowie mit dem Ultraschall und der Profilometrie (= Messung der Oberflächenrauigkeit) die Auswirkung einer Cortisonbehandlung auf die verschiedenen Hautschichten, insbesondere die Verdünnung der obersten Schicht, der Epidermis, untersuchen. Alle drei Methoden sind nicht invasiv, d. h. sie werden nur außen auf der Haut angewandt und haben keinerlei Nebenwirkungen.

Für die Studie ist es nötig, dass Sie 5 Präparate, wovon 4 Cortison enthalten und eines keinen Wirkstoff, in Form von Salben auf die Innenseiten beider Ober- und oberen Unterarme nach einem bestimmten Schema auftragen, das noch im Einzelnen erläutert wird. Für einen möglichst objektiven Versuchsaufbau sind die Salben kodiert, d.h. lediglich mit Nummern versehen. Ein Testfeld bleibt frei. Nach Auftragung der Substanzen sollten Sie die betroffenen Stellen 10 Minuten unbedeckt lassen und 2 Stunden lang nicht waschen. Bei den Präparaten handelt es sich um:

1. Basiscreme ohne Wirkstoff
2. Hydrocortison 1,0%
3. Methylprednisolonaceponat 0,1%
4. Betamethasonvalerat 0,1%
5. Clobetasolpropionat 0,05%

Diese Anwendung soll einmal pro Tag über eine Dauer von 4 Wochen erfolgen. Sie werden in der 1. Woche zweimal, in den folgenden 3 Wochen einmal pro Woche zu den Messungen in die Hautklinik gebeten. Die letzte Messung findet 3 Wochen nach Beendigung der vierwöchigen Cortisonbehandlung statt.

In seltenen Fällen kann es zu folgenden Nebenwirkungen kommen:

Übermäßige Hautverdünnung, Trockenheit, Brennen, Juckreiz, Lichtempfindlichkeit, Erweiterungen oberflächlicher Hautgefäße, Hautdehnungstreifen, Pigmentverschiebungen, Akne im Testbereich. Diese Hautveränderungen bilden sich vollständig zurück bis auf die Dehnungstreifen. Diese blassen mit der Zeit ab. Das Risiko, Dehnungstreifen zu entwickeln, ist sehr gering. In den bisher mit diesen Präparaten durchgeführten Studien sind sie nicht aufgetreten. Bei Auftreten einer dieser Nebenwirkungen oder auf Wunsch werden Sie sofort aus der Studie ausgeschlossen. Eine Probandenversicherung für Sie ist bei Ecclesia Versicherungsdienst GmbH, 32754 Detmold (Versicherungsnr. 93845-08) abgeschlossen worden, die Versicherungspolice können Sie einsehen.

Nach Abschluss der Studie werden die Probanden mit jeweils 50€ vergütet.

Sie können an der Studie nicht teilnehmen, wenn Sie im Testgebiet andere Präparate oder Cortison anwenden oder in den letzten 2 Monaten angewandt haben, wenn Sie anderweitig unter Cortisonbehandlung stehen (z.B. oral, inhalativ) oder in den letzten 2 Monaten standen oder wenn Sie an irgendeiner Hauterkrankung leiden oder in den letzten 6 Monaten litten oder eine Wollwachsallergie haben. Außerdem müssen Sie über 18 Jahre alt sein.

Wenn Sie noch Fragen haben: Tel. 500-2515 (Dr. Welzel); 5821053 (Marieke Coßmann)
Schon im Voraus bedanken wir uns herzlich für Ihre Unterstützung.

Ihre Klinik für Dermatologie

Prob.Name:

Prob.Nr.:

Einverständniserklärung

Prüfung der Auswirkungen vier verschiedener Kortikosteroide auf die Epidermis gesunder Probanden gemessen mit Optischer Kohärenztomographie, Ultraschall und Profilometrie

Durch meine Unterschrift bestätige ich folgendes:

1. Ich bin über das Wesen, die Bedeutung und die Tragweite der oben genannten Studie aufgeklärt worden und habe die Aufklärung verstanden. Ich habe die anliegende Probandeninformation gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Möglichkeiten, Fragen zur klinischen Prüfung und zu den Prüfsubstanzen zu stellen.
2. Ich bin über mögliche Nebenwirkungen und Risiken aufgeklärt worden. Diese betreffen Hautverdünnung, Trockenheit, Brennen, Juckreiz, Lichtempfindlichkeit, Erweiterungen oberflächlicher Hautgefäße, Hautdehnungsstreifen, Pigmentverschiebungen, Akne im Testbereich.
3. Meine Teilnahme erfolgt freiwillig und kann jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für mich widerrufen werden. Ich kann jederzeit durch den Prüfarzt von der Studie ausgeschlossen werden.
4. Ich bin damit einverstanden, dass meine in anonymisierter Form aufgezeichneten Untersuchungsdaten dieser Studie unter Wahrung der Grundsätze des Datenschutzes ausgewertet werden.
5. Ich bin einverstanden an der o.g. Studie einschließlich der notwendigen Untersuchungen teilzunehmen.

Ort/Datum

Unterschrift des Probanden

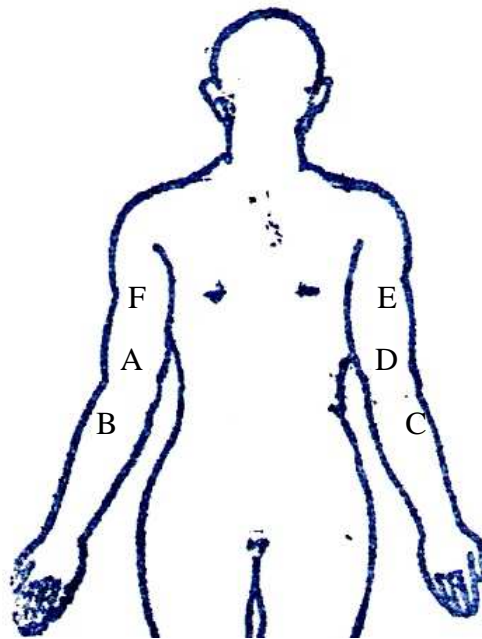
Auftragungsschema :

Die 6 Testfelder befinden sich auf den Innenseiten beider Oberarme und auf der Innenseite beider Unterarme im oberen Drittel direkt unter dem Ellenbogengelenk (s. Skizze).

Die Präparate mit den Nummern 1-5 werden nun auf die in der Skizze entsprechend nummerierten Felder aufgetragen. Das sechste Testfeld bleibt frei.

Pro Feld sollte dabei eine Fläche von ca. 5x5 cm eingecremt werden. Dabei sollte pro Präparat jeweils ein anderer Finger benetzt werden.

Tragen Sie die Präparate 1-5 vier Wochen lang einmal pro Tag auf , lassen Sie die Stellen danach möglichst für 10 Minuten unbedeckt und für 2 Stunden ungewaschen (am besten abends auftragen).



OCT Epidermisdicke [μm] - Originaldaten

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
T0 frei	158	85	81	163	99	124	81	145	106	106	113	103	85	74	124	117	81	64	71	113
T0 P	123	120	96	124	81	124	124	120	117	96	152	120	85	103	99	85	110	85	113	106
T0 HC	131	120	92	170	106	113	124	88	110	141	99	131	74	85	124	110	81	64	85	96
T0 BV	127	112	96	141	92	113	85	92	99	131	117	103	64	74	106	96	71	60	106	106
T0 MP	127	104	74	134	92	113	106	127	138	127	117	92	88	74	134	78	85	88	92	113
T0 CP	120	123	110	106	110	138	117	85	113	117	110	92	88	117	131	99	85	85	88	113
T1 frei	139	139	81	117	103	88	88	124	96	99	88	96	85	88	99	85	74	60	74	88
T1 P	116	131	71	113	88	92	117	120	99	106	96	88	81	103	92	57	85	71	103	106
T1 HC	123	135	96	117	106	78	99	120	106	127	96	92	71	81	113	99	78	60	81	103
T1 BV	100	104	96	113	106	92	106		106	81	85	81	81	113	103	78	74	71	85	81
T1 MP	100	93	88	99	96	81	88	134	145	99	120	74	60	85	85	60	74	67	78	74
T1 CP	158	100	92	88	88	71	74	170	99	127	99	92	71	92	99	74	71	67	85	65
T2 frei	139	112	78	113	85	78	74	140	88	92	85	92	92	78	99	74	88	60	74	99
T2 P	108	127	78	106	81	74	88	99	106	92	81	88	67	85	88	57	117	64	103	92
T2 HC	120	120	81	74	110	78	81	106	92	113	96	96	67	67	85	85	88	81	80	88
T2 BV	123	104	71	78	85	71	71	71	81	113	78	78	74	57	96	64	81	67	78	110
T2 MP	104	112	78	106		88	74	99	92	141	92	78	60	64	110	60	67	57	92	78
T2 CP	123	100	81	96	71	71	60	81	71	113	81	64	67	78	85	60	71	50	71	88
T3 frei	116	120	82	113	71	78	74	88	117	81	78	88	58	61	99	60	71	50	110	95
T3 P	112	120	67	78	78	78	99	75	92	92	103	92	57	88	91	50	78	67	103	106
T3 HC	104	112	92	78	74	96	85	99	106	96	92	106	77	60	88	81	81	60	67	88
T3 BV	96	104	67	81	67	67	60	117	88	103	77	67	57	60	98	50	64	60	60	74
T3 MP	104	104	81	103	57	57	99	124	64	120	88	67	57	60	88	53	64	50	74	78
T3 CP	104	127	92	88	81	60	46	113	92	106	103	67	53	46	71	60	60	39	60	71
T4 frei	116	123	71	152	85	92	67	99	85	88	64	103	57	64	78	66	81	46	81	64
T4 P	131	93	67	67	71	53	96	96	120	96	85	85	74	57	74	53	88	67	117	71
T4 HC	96	116	92	127	60	67	99	113	96	113	99	96	92	60	74	74	74	60	74	64
T4 BV	77	96	81	88	67	67	60	92	92	103	60	67	74	60	106	57	67	60	60	67
T4 MP	96	139	81	103	60	53	71	134	74	113	64	67	53	60	96	42	64	64	64	57
T4 CP	89	89	96	60	71	50	64	103	64	92	53	67	64	53	60	42	78	46	92	57

T5		60	141	78	92	74	88	103	88	54	67	46	78	106	60	85	57	78	67	
frei																				
T5		60	88	85	64	64	81	60	131	64	78	57	57	74	46	78	64	103	110	
P																				
T5		71	88	81	50	134	117	113	106	74	71	57	67	103	92	60	60	67	85	
HC																				
T5		50	81	57	53	53	64	74	88	57	70	57	63	81	35	79	57	57	67	
BV																				
T5		64	120	57	71	96	96	81	166	46	57	46	70	124	53	85	57	71	64	
MP																				
T5		85	106	60	53	60	67	71	117	50	74	46	60	60	53	60	42	53	67	
CP																				
T6	127	106	71	96	85	134	74	134	88	85	85	113	53	74	85	92	85	60	96	92
frei																				
T6	127	110	74	71	85	99	120	113	152	96	88	85	81	113	86	85	71	67	85	113
P																				
T6	127	113	85	99	85	93	99	117	113	96	103	110	85	78	88	99	67	57	96	81
HC																				
T6	113	124	65	74	81	88	64	106	113	85	81	103	67	81	134	85	78	67	81	85
BV																				
T6	124	106	81	88	74	113	81	127	79	120		113	85	71	138	96	74	57	86	74
MP																				
T6	110	96	96	103	74	96	67	92	78	103	67	106	61	96	103	110	81	57	74	105
CP																				

OCT Lichtabschwächungskoeffizient [μ] - Originaldaten

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
T0	frei	17,0	22,5	24,2	20,8	23,1	16,3	21,9	23,6	28,0	20,4	25,5	27,8	23,8	26,6	19,9	21,5	22,1	25,9	24,8	20,5
T0	P	19,5	19,0	25,7	21,9	23,7	26,2	24,3	25,4	20,5	23,3	17,6	23,3	30,7	24,8	20,9	25,4	26,2	17,5	19,9	18,9
T0	HC	24,5	20,5	19,0	18,0	18,8	17,4	26,5	27,0	25,5	19,7	20,1	25,6	19,4	19,3	18,9	21,8	25,0	27,6	26,3	21,0
T0	BV	21,5	21,5	29,3	18,7	22,2	19,2	26,3	26,7	28,5	22,3	19,0	24,6	26,7	23,8	22,2	26,7	23,9	33,7	25,5	18,5
T0	MP	20,0	22,5	26,1	23,1	19,9	19,9	23,1	21,2	24,4	21,9	16,3	27,3	14,8	24,0	14,5	23,9	26,4	21,7	22,7	19,4
T0	CP	21,0	16,5	22,9	22,6	24,0	19,8	27,9	27,9	21,0	31,7	21,0	20,9	28,2	24,1	19,2	23,3	19,6	25,2	25,9	23,1
T1	frei	19,5	21,0	27,9	25,7	21,3	31,8	20,8	22,7	27,2	22,3	23,8	26,0	26,6	30,2	18,6	25,3	27,2	22,0	22,5	21,6
T1	P	18,0	18,5	25,3	25,4	20,1	22,8	24,9	20,3	19,8	19,5	26,2	27,9	27,0	27,6	20,3	28,9	16,1	27,3	20,6	15,0
T1	HC	20,5	19,5	26,3	19,9	24,3	26,0	24,0	18,5	24,4	22,7	23,2	30,7	27,8	21,6	24,5	25,6	22,8	19,9	21,5	24,5
T1	BV	19,0	22,0	17,2	19,4	19,9	24,9	24,8		24,1	24,7	23,6	22,3	26,1	25,2	25,3	30,2	30,1	29,8	18,0	24,8
T1	MP	20,0	22,5	23,2	33,6	21,6	34,3	25,2	21,0	20,1	24,6	18,7	25,8	23,9	30,3	23,4	26,4	25,7	21,4	22,2	20,3
T1	CP	13,5	25,0	22,0	26,2	27,5	25,6	22,3	22,4	22,3	29,9	23,2	21,4	25,2	31,2	23,7	24,1	24,5	27,7	25,3	24,0
T2	frei	19,0	21,5	22,2	17,9	26,9	29,7	27,6	17,4	24,9	27,3	21,3	26,3	23,8	24,7	23,0	28,0	28,4	29,5	23,0	23,4
T2	P	20,0	21,0	19,6	22,2	23,1	30,3	27,1	20,0	20,9	30,8	19,1	26,2	26,8	23,5	22,3	26,6	24,8	27,9	28,1	21,3
T2	HC	21,0	20,5	32,1	25,8	23,8	25,2	31,1	27,6	22,0	22,6	23,4	27,1	21,5	28,5	24,4	28,2	26,4	26,0	26,3	27,4
T2	BV	18,5	21,5	24,8	27,0	21,8	24,0	30,8	20,2	25,9	20,1	19,3	30,2	32,6	36,2	26,9	31,9	27,7	31,8	25,2	26,9
T2	MP	16,5	22,0	20,8	19,4		23,9	27,0	20,7	23,4	16,7	14,6	29,6	26,4	33,0	20,0	25,4	28,3	27,5	22,5	32,2
T2	CP	17,5	23,5	29,7	27,8	26,0	26,6	28,1	21,9	28,8	19,5	28,8	27,6	35,9	21,4	24,1	29,3	27,4	26,4	29,1	27,5
T3	frei	19,5	19,5	20,2	19,1	30,5	26,8	25,9	24,9	20,8	27,4	27,9	27,0	30,6	30,0	30,5	29,9	36,8	31,5	23,4	29,9
T3	P	22,5	18,0	26,7	16,1	28,6	29,9	18,9	28,0	24,3	28,9	27,8	31,9	26,3	31,2	30,3	26,6	26,8	27,5	21,3	27,7
T3	HC	23,5	21,5	18,1	25,3	25,0	26,0	26,8	24,4	24,4	22,7	26,3	30,8	31,5	31,6	28,2	29,3	26,9	31,3	23,4	30,5
T3	BV	17,5	19,5	30,0	23,6	29,8	24,3	29,7	24,5	25,1	21,9	30,2	31,4	40,9	32,7	28,6	26,6	37,6	31,1	28,4	34,0
T3	MP	25,0	22,5	24,7	25,3	28,5	22,6	22,3	24,8	24,0	22,7	23,7	31,8	31,9	26,6	40,8	28,6	30,5	27,5	20,5	28,7
T3	CP	17,0	16,0	29,7	16,9	28,7	25,9	29,7	30,5	25,6	24,9	27,3	27,8	28,9	25,4	26,8	24,5	28,0	34,5	28,8	36,2

T4	frei	19,0	24,5	30,4	28,5	29,6	27,9	21,2	22,8	34,3	30,5	24,9	31,1	33,2	28,1	23,8	33,7	30,1	31,3	18,0	32,7
T4	P	16,5	17,0	29,9	25,4	25,7	22,5	28,6	21,2	29,9	26,4	20,5	22,2	23,8	28,5	21,2	27,6	22,2	22,9	19,1	23,7
T4	HC	24,0	13,0	27,8	17,4	26,4	19,6	27,8	29,6	29,9	26,5	35,9	25,1	28,2	25,4	22,4	23,4	28,6	25,7	24,3	28,0
T4	BV	20,5	29,5	26,8	32,2	32,6	22,6	28,6	24,0	25,8	24,2	27,0	31,6	30,6	26,2	24,3	19,2	30,1	29,2	16,0	23,1
T4	MP	20,5	15,5	22,2	28,8	23,4	31,6	26,7	17,8	27,2	17,9	28,2	30,2	25,8	32,0	14,2	24,5	23,3	22,0	26,0	32,5
T4	CP	26,0	26,5	25,2	29,9	31,9	23,1	28,3	30,7	22,2	23,5	31,6	27,0	31,3	30,7	19,5	24,0	20,9	26,5	20,4	31,7
T5	frei			28,5	25,3	26,5	27,7	32,6	16,5	36,4	26,9	27,0	26,1	31,7	24,8	23,8	32,7	33,4	26,3	27,4	24,3
T5	P			33,7	27,0	20,4	18,4	25,9	18,6	17,4	27,9	24,2	24,7	24,5	26,3	25,2	19,6	21,5	31,7	18,7	17,0
T5	HC			33,6	28,4	27,7	23,1	17,3	23,0	28,4	20,6	23,1	30,4	31,8	26,1	24,6	31,5	23,6	33,7	29,1	15,7
T5	BV			37,8	22,4	21,9	35,7	27,6	26,6	24,0	25,5	30,0	28,9	33,1	29,0	19,6	23,6	32,0	39,6	24,1	24,7
T5	MP			29,7	26,9	27,2	19,9	20,7	24,4	17,8	20,7	21,0	25,0	27,9	31,6	21,6	26,5	22,8	23,4	21,2	30,7
T5	CP			37,2	22,8	18,0	24,8	25,7	25,6	18,7	24,3	28,7	23,5	31,8	27,2	18,3	32,3	22,9	30,1	24,5	33,5
T6	frei	23,8	22,8	27,7	19,9	28,1	25,7	34,4	20,1	27,4	20,0	26,0	30,5	30,7	20,3	24,5	27,5	29,0	34,1	26,1	25,0
T6	P	22,2	16,5	27,2	23,5	29,7	22,2	31,3	24,6	17,1	29,5	31,8	24,2	21,7	23,5	24,6	27,1	29,1	30,1	23,5	24,9
T6	HC	23,0	22,3	28,7	18,6	21,9	20,1	34,7	18,8	32,3	24,2	28,3	28,6	24,0	30,7	20,2	26,6	32,2	36,6	28,0	28,3
T6	BV	24,4	21,3	27,2	24,5	35,0	21,8	23,4	20,4	24,5	27,1	27,6	27,9	29,3	29,9	24,2	24,1	26,0	28,9	23,0	27,2
T6	MP	23,0	17,6	32,1	28,5	29,1	26,3	28,9	19,5	21,7	16,2		27,2	28,1	35,9	23,0	34,1	20,6	25,8	22,4	32,2
T6	CP	21,3	32,2	30,8	32,9	28,0	27,8	22,8	20,8	18,3	24,2	24,4	23,9	26,8	32,8	22,0	28,6	23,0	28,8	23,8	29,3

Ultraschall Dermisdicke [mm] - Originaldaten

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
0 frei	1,067	1,225	0,869	0,974	1,053	0,935	0,816	1,159	0,830	1,211	0,645	1,053	0,961	0,856	0,974	0,895	1,014	0,895	0,895	0,895
0 P	1,290	1,146	0,909	0,895	0,935	0,856	0,869	1,132	0,935	1,093	0,909	0,961	1,014	0,909	1,106	0,882	1,014	0,790	0,882	1,067
0 HC	1,159	1,211	1,053	0,909	0,935	0,843	0,764	1,198	0,909	1,251	0,816	1,014	1,001	0,895	1,027	1,001	0,909	0,882	1,040	0,974
0 BV	0,961	1,093	0,974	0,961	0,961	0,895	0,790	1,119	0,790	1,198	0,658	0,948	1,238	0,856	1,172	0,988	1,014	0,777	1,027	1,040
0 MP	1,001	1,172	0,882	0,856	0,909	1,027	0,777	1,277	0,895	1,198	0,751	0,830	1,080	0,935	1,172	0,948	0,974	0,856	1,053	1,067
0 CP	1,172	1,172	1,146	0,843	0,974	0,830	0,777	1,146	0,816	1,119	0,856	1,001	0,922	0,830	1,053	1,080	0,816	0,816	0,909	1,001
1 frei	0,988	1,132	0,882	1,014	1,185	0,856	0,777	1,198	0,869	1,238	0,658	1,106	0,948	0,882	1,067	0,790	0,882	0,882	0,830	0,895
1 P	1,119	1,040	0,869	0,882	1,027	0,856	0,790	1,198	0,988	1,225	0,935	1,225	1,001	0,909	0,961	0,909	1,027	0,737	0,922	1,001
1 HC	1,185	1,080	0,988	0,856	1,053	0,830	0,816	1,159	0,856	1,106	0,869	0,988	0,948	0,856	0,816	0,843	0,935	0,882	0,895	0,935
1 BV	0,935	0,961	0,988	0,882	0,869	0,764	0,695	1,014	0,803	1,251	0,724	1,067	1,238	0,856	1,027	0,961	1,067	0,658	0,895	0,843
1 MP	0,895	1,001	0,856	0,830	0,869	0,895	0,724	1,185	0,869	1,159	0,843	1,119	0,830	0,869	0,974	0,869	0,961	0,869	0,843	0,909
1 CP	0,935	1,001	1,014	0,830	1,053	0,751	0,711	1,198	0,777	1,040	0,882	1,146	0,843	0,790	0,856	0,882	0,843	0,685	0,777	0,869
2 frei	1,067	1,146	0,909	0,948	1,106	0,909	0,816	1,290	0,685	1,146	0,751	1,093	0,856	0,803	0,974	0,790	1,053	0,895	0,869	0,922
2 P	1,093	1,211	0,856	0,909	0,974	0,830	0,764	1,106	0,830	1,146	0,948	1,172	1,119	0,790	0,922	0,751	1,014	0,790	0,948	0,961
2 HC	0,974	1,119	1,027	0,822	0,988	0,843	0,830	1,146	0,882	1,251	0,909	1,014	0,922	0,790	0,856	0,974	0,961	0,790	0,909	0,922
2 BV	0,922	0,948	0,909	0,922	0,830	0,790	0,751	1,106	0,816	1,172	0,632	1,001	1,067	0,777	1,067	0,869	1,014	0,803	1,014	0,922
2 MP	0,948	0,922	0,882	0,843	0,856	0,843	0,737	1,225	0,764	1,330	0,843	0,974	0,974	0,790	0,988	0,777	0,895	0,856	0,935	0,869
2 CP	1,119	0,974	1,027	0,790	1,014	0,724	0,685	1,356	0,698	1,080	0,751	1,211	0,856	0,698	0,961	0,948	0,935	0,790	0,856	0,922

T2 5,508 4,896 18,273 22,840 29,579 26,424 49,710 37,892 24,245 12,225 17,256 23,222 25,109 28,865 18,216 50,713 16,816 49,116 26,789 9,004
frei
T2 6,969 7,652 15,354 24,534 21,985 20,906 50,434 47,792 17,105 9,710 13,064 16,595 21,926 30,260 27,593 49,411 21,835 32,688 16,772 12,911
P
T2 6,988 5,331 18,403 13,983 18,098 28,522 54,958 24,083 20,473 10,004 20,879 25,314 21,858 26,470 27,577 43,458 16,378 41,314 34,284 15,734
HC
T2 7,356 10,326 15,561 26,852 28,581 25,821 61,082 33,859 17,069 15,680 22,024 24,222 24,120 32,494 25,535 38,184 19,943 45,875 16,587 19,824
BV
T2 8,373 7,652 15,350 28,098 23,601 26,218 48,756 35,385 24,508 11,529 7,968 33,058 18,707 32,716 28,105 49,625 15,727 38,962 20,467 17,769
MP
T2 7,295 11,692 19,071 26,958 28,065 30,238 62,230 36,978 26,804 14,176 20,253 15,544 27,983 27,441 20,973 46,364 17,511 38,898 29,444 14,570
CP

T3 42,591 25,961 27,667 20,656 22,793 23,474 40,010 16,732 27,908 20,019 59,967 25,793 31,389 31,901 21,943 29,315 22,880 29,305 38,132 15,181
frei
T3 39,851 42,927 32,321 29,141 16,732 23,646 47,111 26,003 23,627 18,145 40,237 19,480 20,408 33,392 31,267 33,786 17,894 28,823 29,857 14,247
P
T3 38,835 26,163 28,809 15,787 16,166 16,536 37,336 16,166 25,216 14,230 43,226 28,148 21,846 30,716 28,015 28,440 16,952 20,645 42,955 19,999
HC
T3 47,576 28,629 33,613 27,587 26,003 28,187 61,815 27,388 23,836 20,219 42,427 28,574 32,027 33,495 25,701 30,596 23,277 36,733 28,963 22,654
BV
T3 41,859 38,147 39,567 24,692 27,338 25,389 52,298 22,793 30,637 20,675 38,438 40,488 33,816 35,553 27,758 31,458 17,409 25,262 34,914 23,103
MP
T3 47,624 41,823 37,184 24,675 22,215 25,066 57,955 22,215 27,305 15,838 49,415 19,931 23,643 34,659 23,745 34,183 15,938 37,203 48,773 19,835
CP

T4 23,573 40,780 21,419 19,176 28,674 13,219 48,269 14,545 32,255 17,202 46,247 22,580 18,793 28,342 23,499 41,109 21,907 26,253 30,218 16,146
frei
T4 44,362 32,617 19,327 22,185 22,362 27,805 59,595 33,147 26,501 15,739 43,630 17,082 20,067 34,967 37,369 26,557 19,298 20,055 28,453 20,283
P
T4 24,645 32,472 17,213 21,030 19,038 17,223 59,390 19,576 24,442 12,264 21,323 24,850 15,975 27,342 26,261 31,371 21,895 26,027 47,141 25,771
HC
T4 41,586 53,048 25,311 22,720 28,906 22,385 58,586 22,050 35,608 14,698 36,881 24,983 21,066 30,656 18,045 16,165 24,402 36,701 27,239 20,315
BV
T4 44,406 61,643 24,345 21,217 22,813 18,269 56,012 16,931 22,213 10,306 21,777 33,249 24,379 33,913 27,607 37,660 19,779 20,540 30,380 30,249
MP
T4 35,135 50,419 22,673 21,917 21,957 30,339 51,652 17,701 29,389 17,551 38,948 19,483 14,229 29,207 23,139 31,773 20,046 34,949 55,341 24,685
CP

T5 18,469 23,580 24,685 23,918 32,237 19,563 39,725 15,306 23,696 22,381 38,679 19,034 21,415 25,006 25,129 20,408 19,932 15,078
frei
T5 17,907 22,977 23,126 34,629 26,306 22,328 30,122 17,627 20,072 22,452 29,606 21,900 22,855 26,484 15,405 14,751 13,734 18,629
P
T5 19,708 19,690 16,078 20,074 44,461 14,778 30,746 8,879 25,925 26,057 39,883 23,410 24,865 24,123 29,795 22,016 25,219 15,599
HC
T5 25,079 25,626 21,681 28,625 33,040 17,105 31,757 15,517 24,982 29,314 30,150 24,372 26,776 16,393 20,011 26,194 17,717 22,739
BV
T5 24,800 23,311 19,260 26,205 37,660 18,908 33,868 14,587 19,246 23,167 32,847 30,952 16,374 18,155 20,278 26,177 20,893 22,549
MP
T5 17,915 26,640 23,292 40,674 50,750 15,099 31,430 15,865 20,597 18,849 26,504 24,944 27,551 20,886 19,362 31,555 25,206 13,342
CP

T6 18,456 37,544 32,207 12,319 27,850 16,961 28,055 17,839 42,239 21,647 30,702 22,800 31,487 37,350 23,076 33,411 16,534 41,773 21,960 22,168
frei
T6 28,415 32,343 29,735 19,220 31,881 18,294 27,615 27,236 22,404 18,387 18,717 17,542 24,409 50,196 28,146 26,494 19,535 31,970 14,377 24,445
P
T6 35,281 18,841 28,761 22,023 16,581 19,689 26,374 21,023 27,570 11,775 24,222 30,359 21,729 45,735 29,842 25,444 19,837 28,004 21,430 21,442
HC
T6 45,804 37,343 25,166 29,266 30,833 21,362 21,306 24,995 35,906 18,706 26,125 26,590 24,361 45,161 26,266 25,108 15,448 42,413 14,633 26,119
BV
T6 32,302 34,636 20,657 19,641 25,626 20,673 32,902 26,702 25,288 10,612 20,171 27,518 37,827 46,036 27,295 24,158 15,584 25,667 16,474 21,628
MP
T6 49,212 34,526 32,468 27,619 24,614 19,916 26,340 15,646 31,055 18,371 22,420 15,811 25,660 42,296 26,052 25,933 15,115 36,454 29,930 16,950
CP

Profilometrie Rz [μm] - Originaldaten

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
T0 frei	154,1	269,0	324,3	283,9	189,1	166,0	279,8	227,5	177,8	208,5	270,2	293,1	183,0	140,0	238,7	232,5	281,0	186,2		
T0 P	266,9	182,4	293,3	177,9	230,5	188,0	274,3	209,8	266,3	183,8	237,6	292,7	252,0	247,0	181,3	244,3	266,3	285,7		
T0 HC	267,1	248,6	230,1	245,1	234,4	195,0	262,6	282,4	180,2	199,8	310,7	235,9	298,5	213,9	368,6	202,6	284,9	182,7		
T0 BV	159,5	260,6	344,7	290,1	220,6	189,6	249,1	245,5	249,6	242,3	258,5	234,2	265,3	169,1	269,3	274,2	212,0	256,7		
T0 MP	154,1	251,6	289,2	276,9	263,0	228,2	266,9	308,8	270,6	231,3	249,7	245,4	269,9	137,0	289,2	254,4	212,0	282,2		
T0 CP	246,4	168,5	343,5	276,2	195,5	235,7	245,0	237,1	182,7	186,3	260,5	226,0	197,4	240,1	219,5	160,5	370,8	210,3		
T1 frei	220,4	258,7	310,1	225,4	196,0	144,0	239,7	248,0	238,8	250,8	213,8	180,0	185,9	192,4	218,2	301,5	228,5	252,8		
T1 P	241,4	188,2	214,0	232,3	254,2	141,4	260,5	232,2	289,0	269,2	209,5	247,0	222,3	286,3	184,0	204,4	290,9	249,8		
T1 HC	226,9	266,9	286,9	205,6	252,2	168,2	244,0	380,6	189,5	218,6	133,1	244,0	269,4	222,4	250,6	172,2	243,7	237,2		
T1 BV	229,9	267,0	251,2	213,2	173,1	151,2	197,5	264,0	173,2	218,9	228,4	244,2	268,4	187,2	264,1	235,8	347,5	241,7		
T1 MP	220,0	219,8	219,7	236,6	215,4	213,7	222,7	464,8	232,9	218,7	242,3	194,5	234,0	220,1	250,2	275,4	247,9	205,7		
T1 CP	192,1	221,3	265,9	164,4	160,7	223,7	245,9	277,0	190,5	213,8	140,8	240,9	266,1	209,9	202,5	160,0	182,5	183,8		
T2 frei	206,5	277,3	288,4	242,3	206,9	176,7	194,1	273,2	193,7	224,9	178,9	176,6	212,5	161,3	274,6	297,1	204,4	248,9		
T2 P	235,4	159,4	230,0	261,6	226,2	188,2	233,2	300,1	188,0	236,1	205,3	219,1	203,1	206,2	255,7	198,7	290,9	297,6		
T2 HC	236,2	181,1	219,5	246,6	197,5	163,7	212,4	339,3	249,5	221,2	193,4	216,6	280,5	228,9	444,0	250,6	243,2	278,4		
T2 BV	258,6	247,2	205,5	212,6	206,2	200,6	178,9	244,3	212,9	227,7	214,1	181,8	241,5	167,2	248,7	210,1	238,5	228,7		
T2 MP	197,4	211,4	253,3	180,0	180,5	224,8	170,1	347,0	258,4	225,6	134,5	194,4	236,9	166,4	237,7	243,0	214,0	247,6		
T2 CP	206,6	198,0	247,9	176,6	153,4	200,8	186,3	292,5	169,3	188,1	158,5	165,2	186,1	195,4	226,0	183,5	188,8	235,4		
T3 frei	224,3	264,1	257,7	214,3	181,6	220,2	211,5	236,0	251,5	186,2	174,9	204,9	236,2	183,7	248,0	238,6	208,6	256,2		
T3 P	250,3	202,4	204,1	236,3	257,4	163,4	199,3	280,5	232,9	250,0	241,1	254,8	216,3	132,8	221,4	243,7	327,0	315,9		
T3 HC	220,8	198,1	218,6	263,0	230,9	199,3	208,2	272,0	192,8	221,8	207,4	217,2	243,9	266,4	232,5	225,1	211,0	298,6		
T3 BV	198,8	186,6	189,1	207,6	266,1	209,3	150,5	246,7	158,7	238,1	193,2	176,1	271,2	121,5	247,8	158,3	220,3	262,2		
T3 MP	198,7	233,3	179,0	193,5	240,7	210,7	144,9	349,6	245,5	204,5	146,7	187,2	249,0	163,5	251,7	159,1	295,0	303,4		
T3 CP	218,0	228,3	233,6	204,9	133,7	194,5	200,4	274,9	191,2	192,2	212,6	194,3	212,7	171,8	155,8	123,4	185,2	231,3		
T4 frei	212,5	231,1	272,8	259,9	192,8	173,9	228,7	239,1	260,0	224,8	184,8	149,3	250,7	163,5	243,4	294,7	198,3	182,3		
T4 P	176,8	192,7	239,0	189,1	239,9	191,8	232,3	286,4	233,4	203,5	258,7	254,0	226,1	160,6	240,2	164,1	181,0	260,4		
T4 HC	240,3	239,4	264,3	165,5	205,8	220,7	246,4	244,3	187,0	215,7	201,4	196,9	271,1	224,8	207,2	180,1	249,0	255,6		
T4 BV	253,2	182,8	224,6	215,7	250,0	199,2	187,2	238,3	167,4	235,8	227,0	244,5	247,5	133,6	228,1	205,7	252,2	220,5		
T4 MP	231,1	228,2	229,6	225,9	234,6	236,3	246,4	318,5	250,2	200,9	191,1	216,4	260,1	147,4	152,7	243,4	199,7	163,8		
T4 CP	282,1	164,0	268,0	153,9	169,8	213,8	204,5	288,1	184,3	164,6	168,4	158,1	165,0	188,4	208,3	132,8	147,2	188,4		
T5 frei	230,3	298,2	249,4	222,3	228,8	168,1	179,5	267,3	277,9	220,9	200,8	279,5	247,8	170,1	218,5	224,7	195,0	219,3		
T5 P	208,0	197,0	193,9	226,8	232,1	177,6	210,2	286,4	272,9	284,5	265,6	238,3	208,9	182,1	174,9	196,4	233,8	253,8		
T5 HC	226,6	209,1	246,5	181,2	249,6	169,1	185,8	319,9	325,5	185,8	205,9	255,0	255,0	210,6	196,3	238,9	206,5	229,9		
T5 BV	220,3	226,1	169,8	152,2	173,0	171,0	139,5	250,1	190,9	328,8	236,8	210,8	219,2	158,0	249,2	177,0	208,8	231,2		
T5 MP	172,5	216,2	213,2	202,9	345,3	249,1	146,3	326,3	239,6	236,1	211,5	206,9	221,8	141,6	194,2	199,6	320,8	272,7		
T5 CP	243,2	194,1	214,8	192,4	146,3	216,3	171,5	283,2	177,7	238,7	174,7	185,8	194,8	149,1	204,7	149,5	189,4	261,9		
T6 frei	261,6	256,9	283,6	241,0	167,7	211,9	308,5	295,5	264,4	277,1	321,0	225,7	234,3	270,9	256,5	212,0	243,6	268,3		
T6 P	271,1	187,4	253,6	258,2	205,5	274,0	242,5	281,0	197,1	229,5	312,1	345,0	249,8	458,4	254,4	316,2	241,8	246,6		
T6 HC	264,5	204,9	215,4	219,2	250,6	263,7	217,1	352,0	182,4	215,9	387,2	262,4	287,6	277,9	207,8	220,6	303,6	270,6		
T6 BV	234,3	197,5	227,5	193,3	205,1	250,2	203,2	269,8	197,3	219,9	279,3	292,3	279,0	511,8	235,9	212,6	241,7	271,0		
T6 MP	259,0	227,9	227,8	192,3	224,4	284,7	153,2	371,3	209,6	257,1	191,6	302,2	244,0	277,0	303,0	246,5	261,8	329,4		
T6 CP	219,3	198,2	214,2	238,2	196,2	291,2	169,7	309,2	172,8	192,0	390,5	258,0	253,4	235,6	211,6	167,6	241,3	235,2		

Profilometrie Ra [μm] - Originaldaten

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
T0	frei			33,71	52,19	54,17	45,48	32,79	28,10	47,26	40,33	28,51	34,87	45,23	49,56	30,12	22,86	44,21	40,17	46,86	32,79
T0	P			45,93	29,94	50,56	31,18	39,59	32,37	45,07	33,56	45,75	31,56	42,14	51,06	42,11	41,27	31,51	41,32	44,90	53,40
T0	HC			45,43	41,29	40,35	41,66	39,51	32,64	42,88	49,09	28,31	33,17	46,71	40,58	52,36	37,38	68,74	34,20	50,69	33,92
T0	BV			26,22	45,49	59,20	49,48	38,52	30,87	38,31	43,13	43,25	40,06	44,04	41,46	46,44	27,66	49,61	46,84	36,09	44,73
T0	MP			25,61	43,76	50,47	46,18	45,89	39,69	43,93	53,88	45,80	41,76	41,07	44,72	45,15	23,04	52,84	41,42	34,67	49,53
T0	CP			42,39	27,57	57,46	47,62	31,03	44,13	42,71	42,33	30,60	30,28	39,62	39,93	33,72	42,35	40,31	28,65	67,46	35,60
T1	frei			38,54	47,48	58,91	41,22	31,93	24,34	39,37	43,54	39,50	48,08	35,97	32,47	32,09	29,59	41,01	55,86	37,35	39,96
T1	P			41,17	29,95	37,09	38,27	41,19	24,88	44,24	39,21	48,36	43,70	33,83	46,81	37,43	49,05	28,89	33,98	47,79	46,06
T1	HC			39,54	46,48	49,08	34,80	43,92	28,10	41,47	56,41	30,00	38,11	21,36	40,79	45,40	39,01	45,51	29,79	43,57	44,06
T1	BV			39,25	46,50	39,84	35,49	29,64	24,66	29,11	44,47	30,14	36,40	39,54	42,56	49,02	31,31	46,56	41,96	59,38	43,74
T1	MP			37,07	37,10	37,24	40,55	37,26	37,38	35,34	72,63	38,41	35,93	36,63	34,36	39,77	36,43	47,68	43,00	43,47	34,98
T1	CP			31,33	36,80	46,05	28,54	27,20	40,18	39,63	48,65	31,38	36,06	22,29	40,83	47,02	37,45	34,19	27,54	30,23	29,85
T2	frei			36,23	48,95	48,98	41,12	34,27	27,92	32,40	45,24	31,83	36,71	29,63	29,05	34,92	26,31	47,95	51,93	34,37	42,34
T2	P			38,08	25,51	40,07	44,36	38,09	31,71	38,79	53,48	33,08	41,42	34,91	38,18	34,24	33,87	44,71	32,44	47,79	55,69
T2	HC			40,76	30,78	37,97	40,65	34,69	26,71	35,79	57,06	39,92	37,19	31,21	37,49	51,11	36,36	89,38	44,01	42,72	50,29
T2	BV			44,32	44,98	36,46	35,45	34,14	34,03	27,78	46,97	34,83	36,98	37,24	30,22	42,92	28,12	45,60	32,68	39,56	41,70
T2	MP			33,81	37,20	42,88	30,37	31,07	36,65	26,07	58,17	44,82	37,10	22,29	35,24	41,07	26,37	41,93	41,59	36,65	48,52
T2	CP			35,02	32,25	43,26	29,10	24,45	34,67	29,77	52,05	27,70	31,70	26,88	27,14	32,26	33,28	39,27	33,37	31,65	41,79
T3	frei			37,43	49,93	46,39	38,47	32,22	36,66	35,90	40,45	40,57	31,27	27,86	30,65	38,74	29,21	44,69	41,38	34,10	42,49
T3	P			40,80	35,43	34,42	36,16	46,72	26,38	34,04	46,48	40,42	41,56	42,67	45,56	37,37	21,64	37,76	38,14	50,49	56,08
T3	HC			35,31	32,28	35,82	43,82	40,35	32,67	35,10	46,77	33,44	35,55	35,05	35,16	42,20	42,71	40,68	38,63	37,12	53,80
T3	BV			33,50	32,20	31,09	33,93	43,38	36,66	23,24	43,60	25,00	37,78	33,45	27,07	48,29	19,35	45,12	28,12	37,73	43,04
T3	MP			32,83	41,19	29,24	33,85	41,23	36,45	22,87	55,38	39,72	34,30	24,05	33,92	40,99	26,80	44,37	25,74	49,48	53,52
T3	CP			37,21	38,33	39,90	33,37	22,00	33,98	31,65	48,81	29,78	31,33	33,94	31,86	34,47	29,04	26,77	20,63	30,22	37,41
T4	frei			35,67	44,93	47,24	42,27	31,89	31,01	38,55	42,36	43,13	36,38	29,00	25,00	39,85	26,64	45,29	53,08	31,65	30,97
T4	P			31,18	31,82	42,85	28,92	41,53	32,43	38,90	43,94	37,72	33,64	45,52	44,17	39,00	25,72	41,48	28,39	29,24	49,54
T4	HC			39,59	40,35	42,93	23,59	36,09	37,90	39,57	45,25	29,18	36,44	33,25	31,30	49,28	36,80	34,52	29,84	45,07	45,64
T4	BV			40,92	30,53	37,65	36,44	44,47	32,73	28,69	44,06	28,81	40,82	39,60	39,52	42,92	21,20	39,56	35,91	41,61	38,17
T4	MP			37,58	40,20	38,66	38,50	38,61	41,63	39,57	54,23	42,41	33,98	30,29	37,19	45,98	24,22	26,00	39,73	32,45	29,98
T4	CP			46,88	27,85	45,46	24,79	25,77	37,03	35,00	50,65	30,31	26,22	27,17	25,66	27,72	30,25	37,27	21,47	22,54	31,70
T5	frei			36,93	53,05	46,69	37,53	37,44	28,41	28,13	44,21	44,18	38,57	30,20	46,66	39,86	27,38	39,60	37,88	32,37	37,09
T5	P			33,54	31,12	33,95	37,17	43,23	28,41	34,42	48,33	46,28	44,73	44,92	41,14	33,73	29,73	29,51	32,58	38,00	48,60
T5	HC			39,08	35,00	39,95	28,86	46,17	27,68	31,46	55,07	48,21	31,08	33,39	44,37	38,15	35,86	32,35	39,64	35,66	44,90
T5	BV			35,38	38,87	28,64	22,44	30,35	28,62	20,89	45,75	30,26	54,70	40,15	35,29	41,16	24,46	44,30	27,89	34,66	41,73
T5	MP			30,52	37,77	34,97	34,32	50,78	42,99	20,62	51,61	30,90	40,49	31,73	35,82	38,16	22,39	32,90	31,96	54,43	51,71
T5	CP			40,08	33,00	36,98	31,91	24,35	37,59	25,99	47,04	29,91	41,13	27,74	30,86	30,88	23,98	34,11	24,92	30,41	46,33
T6	frei			43,43	46,94	49,68	40,28	28,81	36,66	51,27	50,54	44,33	47,08	51,42	33,90	36,46	43,15	44,90	37,92	41,96	50,32
T6	P			43,92	30,45	43,93	41,87	39,83	49,56	39,16	47,34	31,42	39,42	53,41	54,27	40,56	63,54	43,94	51,94	39,12	47,54
T6	HC			42,85	34,83	35,83	35,06	44,20	43,48	36,23	61,92	29,49	36,19	68,79	40,43	51,77	51,54	35,13	38,27	53,71	50,55
T6	BV			38,14	36,23	39,26	32,00	34,47	42,78	30,86	46,35	33,08	35,96	44,92	45,21	49,01	68,09	40,97	36,40	41,47	47,33
T6	MP			42,03	40,12	36,02	34,32	38,50	52,95	23,19	57,95	35,98	43,15	30,96	47,98	43,96	40,38	54,87	41,94	46,22	59,18
T6	CP			36,34	35,28	35,40	39,06	31,26	46,20	28,46	59,40	27,37	33,51	59,23	40,13	43,38	35,49	37,52	27,99	39,05	38,91

OCT-Epidermisdicke: Wilcoxon-Paardifferenzentests für verbundene Stichproben

Wilcoxon-Test

Variable: T0 frei
T1 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	5	36
Positiv	13	135
Null	2	

Z	P
-	
2,155742604	0,015551885

Wilcoxon-Test

Variable: T0 P
T1 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	3	18,5
Positiv	14	134,5
Null	3	

Z	P
-	
2,745610196	0,003019924

Wilcoxon-Test

Variable: T0 HC
T1 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	4	45
Positiv	15	145
Null	1	

Z	P
-	
2,012109091	0,022104219

Wilcoxon-Test

Variable: T0 BV
T2 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	4	19
Positiv	16	191
Null	0	

Z	P
-3,21060959	0,000662269

Wilcoxon-Test

Variable: T0 MP
T1 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	6	24,5
Positiv	14	185,5
Null	0	

Z	P
-	3,005279907 0,001326683

Wilcoxon-Test

Variable: T0 CP
T1 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	3	36
Positiv	16	154
Null	1	

Z	P
-	2,374288728 0,008791398

Wilcoxon-Test

Variable: T5 frei
T6 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	11	101,5
Positiv	5	34,5
Null	2	

Z P

-
1,732243761 0,041615085

Wilcoxon-Test

Variable: T5 P
T6 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	13	122
Positiv	4	31
Null	1	

Z P

-
2,153883861 0,01562464

Wilcoxon-Test

Variable: T5 HC
T6 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	11	102,5
Positiv	5	33,5
Null	2	

Z P

-1,78395253 0,037215689

Wilcoxon-Test

Variable: T5 BV
T6 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	15	165
Positiv	3	6
Null	0	

Z P

-
3,462253273 0,000267836

Wilcoxon-Test

Variable: T5 MP
T6 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	11	97,5
Positiv	5	38,5
Null	1	

Z P

-
1,525408685 0,063578597

Wilcoxon-Test

Variable: T5 CP
T6 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	16	164,5
Positiv	2	6,5
Null	0	

Z P

-
3,440478095 0,000290344

Wilcoxon-Test

Variable: T0 frei
T6 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	5	36
Positiv	14	154
Null	1	

Z P

-
2,374288728 0,008791398

Wilcoxon-Test

Variable: T0 P
T6 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	5	32,5
Positiv	13	138,5
Null	2	

Z P

-
2,308168848 0,010494874

Wilcoxon-Test

Variable: T0 HC
T6 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	5	38,5
Positiv	15	171,5
Null	0	

Z P

-
2,482622532 0,00652096

Wilcoxon-Test

Variable: T0 BV
T6 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	8	50
Positiv	11	140
Null	1	

Z P

-	
1,810898182	0,035078307

Wilcoxon-Test

Variable: T0 MP
T6 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	5	36
Positiv	12	117
Null	2	

Z P

-	
1,917193327	0,027606688

Wilcoxon-Test

Variable: T0 CP
T6 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	3	17,5
Positiv	17	192,5
Null	0	

Z P

-	
3,266608594	0,00054422

OCT-Epidermisdicke: Friedman-Rangdifferenzentests mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon/Wilcox

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T0	frei	20	3,3
T0	P	20	3,775
T0	HC	20	3,575
T0	BV	20	2,8
T0	MP	20	3,6
T0	CP	20	3,95

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
4,707142857	5	0,452655381

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T1	frei	19	3,552631579
T1	P	19	3,868421053
T1	HC	19	4,184210526
T1	BV	19	3,868421053
T1	MP	19	2,526315789
T1	CP	19	3

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
10,53383459	5	0,061447448

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T2	frei	19	4,263157895
T2	P	19	3,947368421
T2	HC	19	4,210526316
T2	BV	19	2,868421053
T2	MP	19	3,342105263
T2	CP	19	2,368421053

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
16,2406015	5	0,006189686

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T3	frei	20	4,2
T3	P	20	4,05
T3	HC	20	4,15
T3	BV	20	2,55
T3	MP	20	3,075
T3	CP	20	2,975

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
14,70714286	5	0,01168978

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T4	frei	20	4,025
T4	P	20	3,95
T4	HC	20	4,375
T4	BV	20	3,1
T4	MP	20	3,25
T4	CP	20	2,3

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
16,60714286	5	0,005308395

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T5	frei	18	4,027777778
T5	P	18	3,833333333
T5	HC	18	4,333333333
T5	BV	18	2,416666667
T5	MP	18	3,75
T5	CP	18	2,638888889

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
15,74603175	5	0,007607841

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T6	frei	19	3,684210526
T6	P	19	3,763157895
T6	HC	19	3,947368421
T6	BV	19	2,842105263
T6	MP	19	3,578947368
T6	CP	19	3,184210526

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
4,571428571	5	0,470383801

OCT-Lichtabschwächungskoeffizient: Wilcoxon-Paardifferenzentests für verbundene Stichproben

Wilcoxon-Test

Variable: T0 frei
T3 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	14	171,5
Positiv	6	38,5
Null	0	

Z	P
-	
2,482622532	0,00652096

Wilcoxon-Test

Variable: T0 P
T3 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	16	171,5
Positiv	4	38,5
Null	0	

Z	P
-	
2,482622532	0,00652096

Wilcoxon-Test

Variable: T0 HC
T2 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	15	150
Positiv	3	21
Null	2	

Z	P
-	
2,808997938	0,002484798

Wilcoxon-Test

Variable: T0 BV
T2 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	11	138
Positiv	8	52
Null	1	

Z P

-
1,730413819 0,041778183

Wilcoxon-Test

Variable: T0 MP
T1 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	11	130
Positiv	7	41
Null	2	

Z P

-
1,937990826 0,026312171

Wilcoxon-Test

Variable: T0 CP
T2 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	16	169,5
Positiv	4	40,5
Null	0	

Z P

-
2,407957192 0,008021031

Wilcoxon-Test

Variable: T5 frei
T6 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	7	56,5
Positiv	11	114,5
Null	0	

Z P

-
1,262960313 0,103301721

Wilcoxon-Test

Variable: T5 P
T6 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	10	127
Positiv	8	44
Null	0	

Z P

-
1,807339759 0,03535466

Wilcoxon-Test

Variable: T5 HC
T6 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	8	85
Positiv	10	86
Null	0	

Z P

-
0,021775178 0,491313647

Wilcoxon-Test

Variable: T5 BV
T6 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	8	57
Positiv	10	114
Null	0	

Z P

-
1,241185135 0,107268682

Wilcoxon-Test

Variable: T5 MP
T6 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	14	118,5
Positiv	3	34,5
Null	0	

Z P

-
1,988200487 0,023394761

Wilcoxon-Test

Variable: T5 CP
T6 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	7	73
Positiv	11	98
Null	0	

Z P

-
0,544379445 0,293090194

OCT-Lichtabschwächungskoeffizient: Friedman-Rangdifferenzentests mit
multiplen Vergleichen nach
Wilcoxon/Wilcox

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T0	frei	20	3,325
T0	P	20	3,45
T0	HC	20	3,2
T0	BV	20	3,95
T0	MP	20	3,175
T0	CP	20	3,9

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
3,378571429	5	0,641835581

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T1	frei	19	3,684210526
T1	P	19	2,842105263
T1	HC	19	3,657894737
T1	BV	19	3,526315789
T1	MP	19	3,684210526
T1	CP	19	3,605263158

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
2,917293233	5	0,712735138

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T2	frei	19	3,236842105
T2	P	19	2,736842105
T2	HC	19	3,736842105
T2	BV	19	4,289473684
T2	MP	19	2,684210526
T2	CP	19	4,315789474

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
14,45112782	5	0,01298401

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T3	frei	20	3,75
T3	P	20	3,1
T3	HC	20	3,375
T3	BV	20	4,125
T3	MP	20	3,225
T3	CP	20	3,425

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
4,057142857	5	0,541218497

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T4	frei	20	4,325
T4	P	20	2,75
T4	HC	20	3,275
T4	BV	20	3,825
T4	MP	20	3,025
T4	CP	20	3,8

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
9,8	5	0,081104607

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T5	frei	18	3,833333333
T5	P	18	2,722222222
T5	HC	18	3,75
T5	BV	18	4,388888889
T5	MP	18	2,833333333
T5	CP	18	3,472222222

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
10,35714286	5	0,06572557

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T6	frei	19	3,947368421
T6	P	19	3,131578947
T6	HC	19	3,526315789
T6	BV	19	3,447368421
T6	MP	19	3,447368421
T6	CP	19	3,5

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
1,857142857	5	0,868537812

Ultraschall-Dermisdicke: Wilcoxon-Paardifferenzentests für verbundene Stichproben

Wilcoxon-Test

Variable: T0 frei
T4 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	3	28
Positiv	16	162
Null	1	

Z	P
-	
2,696226183	0,003506501

Wilcoxon-Test

Variable: T0 P
T4 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	4	31
Positiv	14	140
Null	2	

Z	P
-	
2,373494382	0,008810331

Wilcoxon-Test

Variable: T0 HC
T1 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	5	39
Positiv	14	151
Null	1	

Z	P
-	
2,253562182	0,012111862

Wilcoxon-Test

Variable: T0 BV
T1 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	6	33,5
Positiv	12	137,5
Null	2	

Z P

-
2,264618493 0,011768051

Wilcoxon-Test

Variable: T0 MP
T1 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	3	33,5
Positiv	17	176,5
Null	0	

Z P

-2,66928588 0,003800636

Wilcoxon-Test

Variable: T0 CP
T1 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	5	36
Positiv	15	174
Null	0	

Z P

-
2,575954206 0,004998194

Wilcoxon-Test

Variable: T5 frei
T6 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	11	121,5
Positiv	6	31,5
Null	1	

Z P

-	
2,130214807	0,016576942

Wilcoxon-Test

Variable: T5 P
T6 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	12	111,5
Positiv	6	59,5
Null	0	

Z P

-	
1,132309246	0,128752222

Wilcoxon-Test

Variable: T5 HC
T6 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	9	87
Positiv	6	33
Null	3	

Z P

-	
1,533496952	0,062576728

Wilcoxon-Test

Variable: T5 BV
T6 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	14	150
Positiv	4	21
Null	0	

Z P

-
2,808997938 0,002484798

Wilcoxon-Test

Variable: T5 MP
T6 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	13	127,5
Positiv	4	25,5
Null	1	

Z P

-
2,414243448 0,007883961

Wilcoxon-Test

Variable: T5 CP
T6 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	11	106,5
Positiv	5	29,5
Null	2	

Z P

-
1,990787606 0,023252121

Wilcoxon-Test

Variable: T0 frei
T6 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	12	107,5
Positiv	7	82,5
Null	1	

Z P

-
0,503027273 0,307472549

Wilcoxon-Test

Variable: T0 P
T6 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	9	82
Positiv	10	108
Null	1	

Z P

-
0,523148364 0,300435506

Wilcoxon-Test

Variable: T0 HC
T6 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	8	80,5
Positiv	11	109,5
Null	1	

Z P

-
0,583511637 0,279774463

Wilcoxon-Test

Variable: T0 BV
T6 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	7	65,5
Positiv	12	124,5
Null	1	

Z P

-
1,187144364 0,117585341

Wilcoxon-Test

Variable: T0 MP
T6 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	5	36
Positiv	12	117
Null	3	

Z P

-
1,917193327 0,027606688

Wilcoxon-Test

Variable: T0 CP
T6 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	3	26,5
Positiv	15	144,5
Null	2	

Z P

-
2,569470982 0,005092696

Ultraschall-Dermisdicke: Friedman-Rangdifferenzentests mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon/Wilcox

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T0	frei	20	3,625
T0	P	20	3,55
T0	HC	20	3,825
T0	BV	20	3,225
T0	MP	20	3,725
T0	CP	20	3,05

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
2,585714286	5	0,763534605

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T1	frei	20	4
T1	P	20	4,7
T1	HC	20	3,55
T1	BV	20	3,1
T1	MP	20	3,05
T1	CP	20	2,6

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
16,37142857	5	0,005859885

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T2	frei	20	4,125
T2	P	20	3,825
T2	HC	20	3,825
T2	BV	20	3,25
T2	MP	20	3,025
T2	CP	20	2,95

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
6,814285714	5	0,234822566

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T3	frei	20	3,9
T3	P	20	3,85
T3	HC	20	4,55
T3	BV	20	2,925
T3	MP	20	2,95
T3	CP	20	2,825

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
14,13571429	5	0,014769939

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T4	frei	20	3,575
T4	P	20	4,2
T4	HC	20	4,525
T4	BV	20	3,2
T4	MP	20	3,15
T4	CP	20	2,35

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
17,60714286	5	0,003481286

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T5	frei	18	3,722222222
T5	P	18	4,166666667
T5	HC	18	4,305555556
T5	BV	18	2,972222222
T5	MP	18	3,333333333
T5	CP	18	2,5

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
12,5952381	5	0,027481959

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T6	frei	20	4,125
T6	P	20	3,775
T6	HC	20	3,875
T6	BV	20	3,3
T6	MP	20	3,3
T6	CP	20	2,625

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
8,3	5	0,140458712

Ultraschall-Echodichte: Wilcoxon-Paardifferenzentests für verbundene Stichproben

Wilcoxon-Test

Variable: T0 frei
T1 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	14	154
Positiv	6	56
Null	0	

Z P

-	
1,829300813	0,033677278

Wilcoxon-Test

Variable: T0 P
T1 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	12	151
Positiv	8	59
Null	0	

Z P

-	
1,717302804	0,04296193

Wilcoxon-Test

Variable: T0 HC
T1 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	14	144
Positiv	5	46
Null	1	

Z P

-1,97186691	0,024312401
-------------	-------------

Wilcoxon-Test

Variable: T0 BV
T1 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	15	154
Positiv	5	56
Null	0	

Z P

-
1,829300813 0,033677278

Wilcoxon-Test

Variable: T0 MP
T2 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	15	162
Positiv	5	48
Null	0	

Z P

-2,12796217 0,01667011

Wilcoxon-Test

Variable: T0 CP
T2 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	16	176
Positiv	4	34
Null	0	

Z P

-
2,650619545 0,004017214

Wilcoxon-Test

Variable: T5 frei
T6 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	12	111
Positiv	6	60
Null	0	

Z P

-
1,110534069 0,133384478

Wilcoxon-Test

Variable: T5 P
T6 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	12	112
Positiv	6	59
Null	0	

Z P

-
1,154084424 0,124232779

Wilcoxon-Test

Variable: T5 HC
T6 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	11	103
Positiv	7	68
Null	0	

Z P

-
0,762131224 0,222990845

Wilcoxon-Test

Variable: T5 BV
T6 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	11	111
Positiv	7	60
Null	0	

Z P

-
1,110534069 0,133384478

Wilcoxon-Test

Variable: T5 MP
T6 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	8	98
Positiv	10	73
Null	0	

Z P

-
0,544379445 0,293090194

Wilcoxon-Test

Variable: T5 CP
T6 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	11	106
Positiv	7	65
Null	0	

Z P

-0,89278229 0,185986886

Wilcoxon-Test

Variable: T0 frei
T5 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	15	159
Positiv	3	12
Null	0	

Z P

-
3,200951139 0,000684874

Wilcoxon-Test

Variable: T0 P
T5 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	14	159
Positiv	4	12
Null	0	

Z P

-
3,200951139 0,000684874

Wilcoxon-Test

Variable: T0 HC
T5 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	16	159
Positiv	2	12
Null	0	

Z P

-
3,200951139 0,000684874

Wilcoxon-Test

Variable: T0 BV
T5 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	17	170
Positiv	1	1
Null	0	

Z P

-
3,680005051 0,000116615

Wilcoxon-Test

Variable: T0 MP
T5 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	16	162
Positiv	2	9
Null	0	

Z P

-
3,331602206 0,000431738

Wilcoxon-Test

Variable: T0 CP
T5 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	15	157
Positiv	3	14
Null	0	

Z P

-
3,113850428 0,000923315

Ultraschall-Echodichte: Friedman-Rangdifferenzentests mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon/Wilcox

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T0	frei	20	3,4
T0	P	20	3,2
T0	HC	20	3,45
T0	BV	20	3,7
T0	MP	20	3,2
T0	CP	20	4,05

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
3,057142857	5	0,691176326

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T1	frei	20	3
T1	P	20	3,2
T1	HC	20	3,15
T1	BV	20	4,3
T1	MP	20	3,2
T1	CP	20	4,15

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
9,228571429	5	0,100287242

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T2	frei	20	3,4
T2	P	20	2,825
T2	HC	20	3,1
T2	BV	20	3,9
T2	MP	20	3,575
T2	CP	20	4,2

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
7,321428571	5	0,197811594

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T3	frei	20	3
T3	P	20	3,1
T3	HC	20	2,15
T3	BV	20	4,35
T3	MP	20	4,45
T3	CP	20	3,95

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
23,2	5	0,000309104

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T4	frei	20	3,1
T4	P	20	3,55
T4	HC	20	2,7
T4	BV	20	4,2
T4	MP	20	3,85
T4	CP	20	3,6

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
8,142857143	5	0,148536251

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T5	frei	18	3,4444444444
T5	P	18	2,8333333333
T5	HC	18	3,4444444444
T5	BV	18	4
T5	MP	18	3,5
T5	CP	18	3,7777777778

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
4	5	0,549415962

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T6	frei	20	3,85
T6	P	20	3,45
T6	HC	20	3,25
T6	BV	20	3,95
T6	MP	20	3,3
T6	CP	20	3,2

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
2,971428571	5	0,70439089

Profilometrie-Rz: Wilcoxon-Paardifferenzentests für verbundene Stichproben

Wilcoxon-Test

Variable: T0 frei
T5 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	10	88
Positiv	8	83
Null	0	

Z P

-	
0,108875889	0,456650465

Wilcoxon-Test

Variable: T0 P
T5 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	7	60
Positiv	11	111
Null	0	

Z P

-	
1,110534069	0,133384478

Wilcoxon-Test

Variable: T0 HC
T4 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	6	41
Positiv	12	130
Null	0	

Z P

-	
1,937990826	0,026312171

Wilcoxon-Test

Variable: T0 BV
T2 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	3	29
Positiv	15	142
Null	0	

Z P

-
2,460595093 0,00693534

Wilcoxon-Test

Variable: T0 MP
T2 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	4	29
Positiv	14	142
Null	0	

Z P

-
2,460595093 0,00693534

Wilcoxon-Test

Variable: T0 CP
T2 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	6	33
Positiv	12	138
Null	0	

Z P

-
2,286393671 0,011115619

Wilcoxon-Test

Variable: T5 frei
T6 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	12	128
Positiv	6	43
Null	0	

Z P

-
1,850890114 0,032092682

Wilcoxon-Test

Variable: T5 P
T6 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	12	136
Positiv	6	35
Null	0	

Z P

-
2,199292959 0,013928549

Wilcoxon-Test

Variable: T5 HC
T6 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	14	140
Positiv	4	31
Null	0	

Z P

-
2,373494382 0,008810331

Wilcoxon-Test

Variable: T5 BV
T6 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	15	147
Positiv	3	24
Null	0	

Z P

-
2,678346871 0,003699328

Wilcoxon-Test

Variable: T5 MP
T6 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	13	126
Positiv	5	45
Null	0	

Z P

-
1,763789403 0,038883721

Wilcoxon-Test

Variable: T5 CP
T6 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	12	137
Positiv	6	34
Null	0	

Z P

-
2,242843315 0,01245346

Profilometrie-Rz: Friedman-Rangdifferenzentests mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon/Wilcox

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T0	frei	18	3,194444444
T0	P	18	3,222222222
T0	HC	18	3,722222222
T0	BV	18	3,861111111
T0	MP	18	4
T0	CP	18	3

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
4,373015873	5	0,497051063

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T1	frei	18	3,444444444
T1	P	18	3,888888889
T1	HC	18	3,722222222
T1	BV	18	3,722222222
T1	MP	18	3,666666667
T1	CP	18	2,555555556

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	P
6,031746032	5	0,303142148

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T2	frei	18	3,5
T2	P	18	4,277777778
T2	HC	18	4,277777778
T2	BV	18	3,5
T2	MP	18	3,333333333
T2	CP	18	2,111111111

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
16,28571429	5	0,006073968

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T3	frei	18	3,944444444
T3	P	18	4,277777778
T3	HC	18	3,888888889
T3	BV	18	2,888888889
T3	MP	18	3,444444444
T3	CP	18	2,555555556

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
11,42857143	5	0,043514522

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T4	frei	18	3,666666667
T4	P	18	3,555555556
T4	HC	18	4,083333333
T4	BV	18	3,444444444
T4	MP	18	3,75
T4	CP	18	2,5

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
7,388888889	5	0,193287019

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T5	frei	18	3,833333333
T5	P	18	3,833333333
T5	HC	18	4
T5	BV	18	3
T5	MP	18	3,722222222
T5	CP	18	2,611111111

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
8,031746032	5	0,154494705

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T6	frei	18	3,666666667
T6	P	18	4
T6	HC	18	3,833333333
T6	BV	18	3,055555556
T6	MP	18	4,055555556
T6	CP	18	2,388888889

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
10,95238095	5	0,052332348

Profilometrie-Ra: Wilcoxon-Paardifferenzentests für verbundene Stichproben

Wilcoxon-Test

Variable: T0 frei
T5 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	10	80
Positiv	8	91
Null	0	

Z	P
-	
0,239526956	0,405348498

Wilcoxon-Test

Variable: T0 P
T4 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	7	44
Positiv	11	127
Null	0	

Z	P
-	
1,807339759	0,03535466

Wilcoxon-Test

Variable: T0 HC
T4 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	5	38
Positiv	13	133
Null	0	

Z	P
-	
2,068641892	0,019289852

Wilcoxon-Test

Variable: T0 BV
T2 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	5	37
Positiv	13	134
Null	0	

Z P

-
2,112192248 0,017334982

Wilcoxon-Test

Variable: T0 MP
T2 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	5	31
Positiv	13	140
Null	0	

Z P

-
2,373494382 0,008810331

Wilcoxon-Test

Variable: T0 CP
T2 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	5	32
Positiv	13	139
Null	0	

Z P

-
2,329944026 0,009904555

Wilcoxon-Test

Variable: T5 frei
T6 frei

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	14	133
Positiv	4	38
Null	0	

Z P

-
2,068641892 0,019289852

Wilcoxon-Test

Variable: T5 P
T6 P

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	12	137
Positiv	6	34
Null	0	

Z P

-
2,242843315 0,01245346

Wilcoxon-Test

Variable: T5 HC
T6 HC

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	12	135
Positiv	6	36
Null	0	

Z P

-
2,155742604 0,015551885

Wilcoxon-Test

Variable: T5 BV
T6 BV

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	15	147
Positiv	3	24
Null	0	

Z P

-
2,678346871 0,003699328

Wilcoxon-Test

Variable: T5 MP
T6 MP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	14	127
Positiv	3	26
Null	1	

Z P

-
2,390574395 0,00841102

Wilcoxon-Test

Variable: T5 CP
T6 CP

Unterschiede	N	Rangsumme
Negativ	13	138
Positiv	5	33
Null	0	

Z P

-
2,286393671 0,011115619

Profilometrie-Ra: Friedman-Rangdifferenzentests mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon/Wilcox

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T0	frei	18	3,1111111111
T0	P	18	3,5555555556
T0	HC	18	3,5555555556
T0	BV	18	3,8333333333
T0	MP	18	4
T0	CP	18	2,9444444444

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
4,253968254	5	0,513459828

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T1	frei	18	3,4444444444
T1	P	18	3,8888888889
T1	HC	18	3,8333333333
T1	BV	18	3,6666666667
T1	MP	18	3,5
T1	CP	18	2,6666666667

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
5,079365079	5	0,40627145

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T2	frei	18	3,333333333
T2	P	18	4,222222222
T2	HC	18	4,5
T2	BV	18	3,388888889
T2	MP	18	3,333333333
T2	CP	18	2,222222222

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
16,57142857	5	0,005388574

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T3	frei	18	3,916666667
T3	P	18	4,166666667
T3	HC	18	4,055555556
T3	BV	18	3,083333333
T3	MP	18	3,222222222
T3	CP	18	2,555555556

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
10,64285714	5	0,058939364

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T4	frei	18	3,555555556
T4	P	18	3,388888889
T4	HC	18	4,083333333
T4	BV	18	3,555555556
T4	MP	18	3,805555556
T4	CP	18	2,611111111

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
6,388888889	5	0,270195416

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T5	frei	18	3,805555556
T5	P	18	3,805555556
T5	HC	18	4
T5	BV	18	3,166666667
T5	MP	18	3,611111111
T5	CP	18	2,611111111

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
6,944444444	5	0,224804958

Friedman-Test

		N	Rangmittel
T6	frei	18	3,833333333
T6	P	18	4,111111111
T6	HC	18	3,888888889
T6	BV	18	2,944444444
T6	MP	18	4
T6	CP	18	2,222222222

Chi-Quadrat	Freiheits- grade	P
14,53968254	5	0,012521384

Danksagung

Zuallererst danke ich Frau PD Dr. Julia Welzel für die Überlassung des Themas und die beste Betreuung, die man sich als Doktorand/-in wünschen kann. Selbst über die Entfernung Lübeck – Augsburg konnte ich jederzeit auf Ihren kompetenten und immer freundlichen Rat zählen.

Herrn Prof. H.H. Wolff danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der von mir benötigten Geräte.

Ein besonderer Dank gilt Karin Dube, die sich mit mir in dem Messzeitraum das Hautphysiologielabor geteilt hat. Mit Ihrer Hilfe und Rücksichtnahme liefen die Probandenrekrutierung und der Messzeitplan völlig reibungslos ab.

Bei Herrn Riedl-Meurers aus der Apotheke des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck bedanke ich mich ganz herzlich nicht nur für die Anfertigung der Präparate samt Randomisierungsliste, sondern auch für die Bereitstellung von Literatur und die Beratung zum Thema Glukokortikoide.

Des Weiteren danke ich Gerlinde Dahmen aus dem Institut für medizinische Biometrie und Statistik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck für die geduldige Unterstützung bei statistischen Fragen.

Ein großes Lob möchte ich noch meinen Probanden aussprechen. Ohne ihre Disziplin und Pünktlichkeit wäre der straffe Messzeitplan nicht einhaltbar gewesen.

Zuletzt bedanke ich meiner Familie. Für ihre Liebe, ihre Unterstützung. Dafür, dass sie immer da waren und mir so viel ermöglicht haben.

Lebenslauf

Marieke Coßmann

Geburtsdatum: 10.11.1978

Geburtsort: Herford

Familienstand: ledig

Schulbildung und Studium

1985 – 1989	Wicherngrundschule, Bad Oeynhausen
1989 – 1998	Immanuel-Kant-Gymnasium, Bad Oeynhausen
seit Okt. 1998	Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck
Mär. 2001	Ärztliche Vorprüfung
Mär. 2002	Erstes Staatsexamen
Mär. 2004	Zweites Staatsexamen
Dez. 2005	Drittes Staatsexamen

Famulaturen

Aug. 2001 – Sep. 2001	Herzchirurgie, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen
Sep. 2001 – Okt. 2001	Orthopädische Praxis Dr. Giesen, Bad Oeynhausen
Sep. 2002	Institut für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Sep. 2003	Gynäkologie, Marien-Krankenhaus Lübeck

Praktisches Jahr

Aug. 2004 – Sep. 2004	Innere Medizin, Bereich Gastroenterologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Okt. 2004 – Nov. 2004	Innere Medizin, Bereich Kardiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Dez. 2004 – Mär. 2005	Allgemein- und Viszeralchirurgie, Sana Klinik Süd, Lübeck

Apr. 2005 – Juli 2005

Auslandsaufenthalt in der Schweiz:

Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Kantonsspital

St. Gallen

Studentische Nebentätigkeit

2001 – 2005

Diagnostik und Anpassung von nCPAP-Therapien bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom im Schlaflabor der Medizinischen Klinik III, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Berufliche Tätigkeit

seit Jan. 2006

Assistenzärztin in der Allgemein – und Viszeralchirurgie der Sana Kliniken Süd, Lübeck

Dissertation

Nov. 2002 – Dez. 2002

Probemessung der ersten zwei Probanden

Feb. 2003 – Apr. 2003

Messung der restlichen 18 Probanden

Mai 2003

Kongressteilnahme in Hamburg:

“14th International Congress for Bioengineering and the Skin and 8th Congress of the International Society for Skin Imaging”

Postervorstellung und Gewinn des 1. Posterpreises:

“Measurement of the epidermal thickness using optical coherence tomography”

Veröffentlichungen:

Cossmann M, Reinhardt C, Welzel J (2003):

Measurement of the epidermal thickness using optical coherence tomography (Abstract). *Skin Res Technol* 9: 223-224

Eine weitere Veröffentlichung beim *British Journal of Dermatology* ist im Druck.

Hobbys:

Joggen, Tennis, Fitness, Ballett