

# **Der Einfluss von Psoriasis vulgaris auf Serummarker des Knochenstoffwechsels: P1NP und CTX-I**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von:	Tabea Kynast
geboren am:	21.06.1992 in Würzburg
angefertigt an der:	Universität Leipzig Medizinische Fakultät Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Betreuer:	PD Dr. rer. nat. Anja Saalbach Dr. med. Julia Mentzel

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 27.04.2021

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung .....	1
1.1 Psoriasis.....	1
1.1.1 Definition und klinisches Bild .....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	1
1.1.3 Klassifikation.....	2
1.1.3.1 Klassifikation nach klinischem Bild und Morphologie .....	3
1.1.3.2 Klassifikation nach Krankheitsbeginn .....	5
1.1.3.3 Klassifikation nach Scores: PASI, PGA, BSA.....	6
1.1.4 Histologie der Psoriasis vulgaris.....	7
1.1.4.1 Frühe histologische Veränderungen.....	8
1.1.4.2 Frühes Plaque-Stadium.....	8
1.1.4.3 Spätes Plaque-Stadium.....	9
1.1.5 Pathomechanismen .....	9
1.1.6 Therapieformen .....	12
1.1.6.1 Topische Therapie.....	12
1.1.6.2 Phototherapie .....	14
1.1.6.3 Systemische Therapie .....	14
1.1.7 Psoriasis-assoziierte Komorbiditäten.....	18
1.2 Knochenstoffwechsel.....	19
1.2.1 Definition und Physiologie .....	19
1.2.2 Knochenstoffwechselregulation .....	22
1.2.3 Zusammenhang zwischen Entzündung und Knochenstoffwechsel ...	27
2 Fragestellung .....	30
3 Materialien und Methoden.....	31
3.1 Klinische Methoden .....	31
3.1.1 Patientenselektion und Studiendesign.....	31
3.1.2 Einschlusskriterien.....	31

3.1.3	Ausschlusskriterien.....	32
3.1.4	Kohortencharakterisierung.....	33
3.1.5	Studienablauf.....	35
3.1.6	Fragebogen .....	36
3.2	Labormethoden .....	37
3.3	Statistische Analyse .....	37
4	Ergebnisse .....	38
4.1	P1NP-Serumkonzentrationen.....	38
4.1.1	P1NP-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit dem Geschlecht.....	39
4.1.2	P1NP-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit dem BMI .....	40
4.1.3	P1NP-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit dem Geschlecht und BMI .....	41
4.1.4	P1NP-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit systemischer Therapie .....	43
4.1.5	P1NP-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit Krankheitsschwere, Erkrankungsdauer und Entzündungsparametern	45
4.1.6	P1NP-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit den äußeren Einflussfaktoren Tabakkonsum und inaktiver Lebensstil .....	46
4.2	CTX-I-Serumkonzentrationen.....	47
4.2.1	CTX-I-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit dem Geschlecht.....	48
4.2.2	CTX-I-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit dem BMI .....	49
4.2.3	CTX-I-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit dem Geschlecht und BMI .....	50
4.2.4	CTX-I-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit systemischer Therapie .....	52
4.2.5	CTX-I-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit Krankheitsschwere Erkrankungsdauer und Entzündungsparametern	54
4.2.6	CTX-I-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit den äußeren Einflussfaktoren Tabakkonsum und inaktiver Lebensstil .....	55
5	Diskussion.....	56
6	Zusammenfassung.....	71

7	Literaturverzeichnis .....	73
8	Abbildungsverzeichnis .....	81
9	Tabellenverzeichnis .....	82
10	Anlagen.....	83
10.1	Fragebogen der Studie.....	83
10.2	Selbstständigkeitserklärung.....	85
10.3	Lebenslauf.....	86
10.4	Danksagung .....	87

## Abkürzungsverzeichnis

ALP	<i>Alkaline phosphatase</i> (Alkalische Phosphatase)
AMP	<i>Antimicrobial peptide</i> (Antimikrobielles Peptid)
ApoE4	<i>Apolipoprotein E</i> (Apolipoprotein E)
B-ALP	<i>Bone alkaline phosphatase</i> (Knochenspezifische alkalische Phosphatase)
BMD	<i>Bone mineral density</i> (Knochenmineraldichte)
BMP	<i>Bone morphogenetic protein</i> (Knochenmorphogenetisches Protein)
BMU	<i>Basic multicellular unit</i> (grundlegende multizelluläre Einheit)
BSA	<i>Body surface area</i> (Körperoberfläche)
BSP	<i>Bone sialoprotein</i> (Knochensialoprotein)
CCL20	<i>CC-chemokine ligand 20</i> (CC-Chemokinligand 20)
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CDKAL1	<i>Cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit associated protein 1-like 1</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i> (C-reaktives Protein)
CTSK	<i>Cathepsin K</i> (Cathepsin K)
CTX-I	<i>Carboxy-terminal collagen I crosslinks</i> (Carboxyterminale Kollagen I Crosslinks)
dDC	<i>Dermal dendritic cell</i> (dermale dendritische Zelle)
DDK-1	<i>Dickkopf-1</i> (Dickkopf-1)
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i> (dermatologischer Lebensqualitätsindex)
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Desoxyribonukleinsäure)
DXA	<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> (Doppelröntgenabsorptiometrie)
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> (Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest)
Fc-region	<i>Fragment crystallisable region</i> (fragmentkristallisierbare Region)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i> (Fibroblasten-Wachstumsfaktor)
g	<i>grams</i> (Gramm)
GM-CSF	<i>granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i> (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulationsfaktor)
GH	<i>Growth Hormone</i> (Wachstumshormon)
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> (humanes Immunschwäche-Virus)

HLA	<i>Human leucozyte antigen</i> (Humanes Leukozyten-Antigen)
HP	<i>Hydroxyproline</i> (Hydroxyprolin)
i.m.	<i>Intramuscular</i> (Intramuskulär)
IFN	<i>Interferon</i> (Interferon)
IGF	<i>Insuline-like growth factor</i> (Insulinähnlicher Wachstumsfaktor)
IgG	<i>Immunglobulin G</i> (Immunglobulin G)
IL	<i>Interleukin</i> (Interleukin)
ILCs	<i>Innate lymphoide cells</i> (Innate lymphoide Zellen)
kD	<i>Kilodalton</i> (Kilodalton)
kg/m <sup>2</sup>	<i>Kilogram per square meter</i> (Kilogramm pro Quadratmeter)
l	<i>Liters</i> (Liter)
MAPK	<i>Mitogen activated protein kinase</i> (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)
M-CSF	<i>Macrophage colony stimulating factor</i> (Makrophagen stimulierender Faktor)
MTX	<i>Methotrexate</i> (Methotrexat)
µm	<i>Micrometer</i> (Mikrometer)
n	<i>Number</i> (Anzahl)
nbUVB	<i>Narrowband ultraviolet B</i> (Schmalband UV-B)
NF-κb	<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells</i>
Nrf2	<i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i> (Kernfaktor Erythroid 2 verwandter Faktor 2)
nm	<i>Nanometer</i> (Nanometer)
NTX-1	<i>Amino-terminal collagen I crosslinks</i> (Aminoternale Kollagen I Crosslinks)
OC	<i>Osteocalcin</i> (Osteocalcin)
OPG	<i>Osteoprotegerin</i> (Osteoprotegerin)
p.o.	<i>Per os</i> (peroral)
P1CP	<i>Carboxy-terminal propeptide of type 1 procollagen</i> (Carboxyterminales Propeptid von Typ 1 Kollagen)
P1NP	<i>Amino-terminal propeptide of type 1 procollagen</i> (aminoternales Propeptid von Typ 1 Kollagen)
PASI	<i>Psoriasis Severity Index</i> (Psoriasis Schweregrad Index)
pDCs	<i>Plasmacytoid dendritic cells</i> (Plasmazytoide dendritische Zellen)

PDE4	<i>Phosphodiesterase type 4</i> (Phosphodiesterase Typ 4)
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i> (Plättchen-Wachstumsfaktor)
PGA	<i>Physician's Global Assessment</i>
PSORS	<i>Psoriasis Susceptibility</i> (Psoriasis- Suszeptibilität)
PTH	<i>Parathyroid hormone</i> (Parathormon)
PUVA	<i>Psoralen plus ultraviolet A</i> (Psoralen plus UV-A)
RANK	<i>Receptor Activator of NF-<math>\kappa</math>B</i> (Rezeptoraktivator von NF- $\kappa$ B)
RANKL	<i>Receptor Activator of NF-<math>\kappa</math>B Ligand</i> (Rezeptoraktivator des NF- $\kappa$ B Liganden)
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> (Ribonukleinsäure)
rpm	<i>Revolutions per minute</i> (Drehzahl)
RUNX	<i>Runt-related transcription factor</i> (Runt-verwandter Transkriptionsfaktor)
s.c.	<i>Subcutaneous</i> (subcutan)
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
TACE	<i>TNF-<math>\alpha</math> converting enzyme</i> (TNF- $\alpha$ -konvertierendes Enzym)
TGF	<i>Transforming growth factor</i> (transformierender Wachstumsfaktor)
Th	<i>T helper cell</i> (T-Helferzelle)
TNFR	<i>Tumor necrosis factor receptor</i> (Tumornekrosefaktor-Rezeptor)
TNF- $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i> (Tumornekrosefaktor- $\alpha$ )
TRANCE	<i>Tumor necrosis factor-related activation-induced cytokine</i>
TRAP	<i>Tartrate-resistant acid phosphatase</i> (Tartrat-resistente saure Phosphatase)
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
%	<i>Percent</i> (Prozent)

## **1 Einleitung**

### **1.1 Psoriasis**

#### **1.1.1 Definition und klinisches Bild**

Psoriasis vulgaris ist eine heterogene, chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die durch verdickte, erythematös-schuppige Plaques und systemische Inflammation gekennzeichnet ist und weltweit über 125 Millionen Personen betrifft <sup>1,2</sup>. Die Erkrankung entsteht durch ein komplexes Zusammenspiel von Immunsystem, genetischer Suszeptibilität, psoriasis-assoziierten Genloci, Autoantigenen und multiplen Umweltfaktoren <sup>3</sup>. Diese Zusammenhänge sind jedoch bisher noch nicht abschließend und vollständig verstanden worden und Gegenstand aktueller Forschungen. Häufige Symptome der Psoriasis sind Juckreiz, Reizempfindlichkeit, Schmerzen und Hautblutungen <sup>2</sup>. Psoriatische Läsionen verteilen sich in der Regel symmetrisch und können jede Körperregion betreffen. Die am häufigsten betroffenen Stellen sind hierbei Kopfhaut, Rumpf und Streckseiten der Extremitäten, wie beispielsweise Knie und Ellbogen <sup>2</sup>. Die durch die Hautläsionen ausgelösten Beschwerden können zu Schlafstörungen, Konzentrationsverlust und einer global verminderten Lebensqualität führen. Pruritus ist das am häufigsten berichtete Symptom der Psoriasis <sup>2</sup>. Die Psoriasis-Erkrankung ist des Weiteren mit multiplen Komorbiditäten verbunden, wie zum Beispiel Gelenkdestruktion, kardiovaskulären Erkrankungen, Apoplexie, Hypertension, Metabolisches Syndrom und chronische Nierenerkrankungen <sup>1,2</sup>, welche im Abschnitt 1.1.7 (Psoriasis-assoziierte Komorbiditäten) erläutert werden.

#### **1.1.2 Epidemiologie**

Psoriasis betrifft circa 2-3 % der Weltbevölkerung <sup>4</sup>. Mit 11,8 % wurde in der arktischen Kasach'ye Bevölkerung Russlands die bisher höchste Erkrankungshäufigkeit festgestellt, wohingegen die niedrigsten Prävalenzen in bestimmten afrikanischen Bevölkerungsgruppen (< 0,1 %) sowie der Bevölkerung von Samoa (0 %) beobachtet wurden <sup>2</sup> (siehe Abschnitt 1.1.5, Pathomechanismen, Einfluss von UV-Strahlung auf die Krankheitsaktivität). Des Weiteren wurde in mehreren Studien beobachtet, dass Psoriasis geschlechtergleich verteilt ist, wobei Frauen jedoch mehr als Männer zu einem früheren Krankheitsbeginn neigen <sup>2</sup>. Da Patientenregister zur Psoriasis nicht

vorgeschrieben sind, existieren kaum aussagekräftige Studien bezüglich der Inzidenz dieser Erkrankung. Eine italienische Studie mit Daten von 511532 Patienten aus 5 Jahren berichtete beispielsweise von einer Inzidenz von 2,30 bis 3,21 Fällen pro 1000 Personenjahren <sup>5</sup>.

### 1.1.3 Klassifikation

Die Psoriasis wird anhand vieler verschiedener Merkmale und klinischer Phänotypen eingeteilt, wie zum Beispiel bezüglich Krankheitsbeginn, Stärke der Hautbeteiligung, morphologischem Muster oder dem Befall körperlicher Prädilektionsstellen <sup>6</sup>.

<b>Klassifikationskriterien</b>	<b>klinische Phänotypen</b>
1. Krankheitsbeginn	Typ I Psoriasis - Beginn vor dem 40. Lebensjahr
	Typ II Psoriasis - Beginn nach dem 40. Lebensjahr
2. Stärke der Hautbeteiligung	milde Psoriasis, Body Surface Area < 5%
	mittelschwere Psoriasis, Body Surface Area 5-10%
	schwere Psoriasis, Body Surface Area > 10%
3. morphologisches Muster	plaque, guttata, pustulös (lokal/generalisiert), erythrodermisch, rupioid, elephantin
4. Lokalisation	Psoriasis capitis, palmoplantaris, genitalis, unguium
5. Verlaufsform	stabile Plaque Psoriasis
	instabile eruptive Psoriasis

**Tabelle 1 zeigt eine entsprechende Auflistung der verschiedenen Klassifikationskriterien <sup>6</sup>.**

Klassifikationskriterien	klinische Phänotypen
1. Krankheitsbeginn	Typ I Psoriasis - Beginn vor dem 40. Lebensjahr
	Typ II Psoriasis - Beginn nach dem 40. Lebensjahr
2. Stärke der Hautbeteiligung	milde Psoriasis, Body Surface Area < 5%
	mittelschwere Psoriasis, Body Surface Area 5-10%
	schwere Psoriasis, Body Surface Area > 10%
3. morphologisches Muster	plaque, guttata, pustulös (lokal/generalisiert), erythrodermisch, rupioid, elephantin
4. Lokalisation	Psoriasis capitis, palmoplantaris, genitalis, unguium
5. Verlaufsform	stabile Plaque Psoriasis
	instabile eruptive Psoriasis

**Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Psoriasis <sup>6</sup>.**

### 1.1.3.1 Klassifikation nach klinischem Bild und Morphologie

Im Folgenden soll zunächst die Unterscheidung der klinischen Phänotypen erläutert werden. Als häufigste Form der Psoriasis ist die Plaque-Psoriasis, auch als Psoriasis vulgaris bekannt, bei 90 % der Patienten zu beobachten. Hierbei entstehen zunächst erythematöse Maculae oder Papulae, welche sich anschließend peripher ausbreiten und zu Plaques verschmelzen. Die Läsionen sind charakterisiert durch trockene, scharf abgegrenzte, rundovale Plaques mit locker anheftenden, silbrig-weißen Schuppen auf erythematösem Grund <sup>6</sup>. Prädilektionsstellen der Plaques sind vor allem Kopf, Körperstamm und Streckseiten der Extremitäten der betroffenen Patienten <sup>1</sup>. Bei dieser Form der Psoriasis können neue Läsionen nach direktem kutanem Trauma auftreten, was als das sogenannte Köbner-Phänomen bekannt ist <sup>6</sup>. Wenn die Oberfläche einer psoriatischen Plaque mit einem stumpfen Skalpell abgeschabt wird, so fallen die Schuppen in weißen, zusammenhängenden Lamellenschichten ab, welche an Kerzenwachs erinnern. Diese Art der Schuppenbildung wird als „Kerzenwachs-Phänomen“ bezeichnet <sup>7</sup> und ist ein Zeichen für parakeratotische Hyperkeratose (siehe Abschnitt 1.1.4, Histologie der Psoriasis vulgaris). Wird die psoriatische Plaque weiter abgeschabt, so kann eine feuchte Schicht, welche der Läsion anhaftet, freigelegt werden. Dies ist die letzte Schicht der dermalen Papillen

der Epidermis und pathognomonisches Zeichen der Psoriasis, welches sich „Phänomen des letzten Häutchens“ nennt <sup>7</sup>. Ein weiteres Abschaben dieser Schicht legt einen erythematösen Grund mit kleinen punktförmigen Blutungen frei. Dieses „Phänomen des blutigen Taus“ oder auch „Auspitz-Phänomen“, ist ein Zeichen der Papillomatose an der Spitze der dermalen Papillen bei Psoriasis <sup>7</sup>.

Eine weitere Form ist die Psoriasis guttata. Typisch für diese Art der Psoriasis ist das akute Auftreten von runden, erythematösen Exanthenen, die in der Regel kleiner als 1 cm sind und sich zentripetal über Körper und Extremitäten erstrecken <sup>6</sup>. Die kleinherdigen, tropfenförmigen Läsionen haben in der Regel ein monomorphes Erscheinungsbild und befinden sich größtenteils in gleichen Entwicklungsstadien. Besonders häufig tritt die Psoriasis guttata bei Kindern oder Erwachsenen nach einer Streptokokken-Infektion oder Infektion der oberen Atemwege auf. Diese Form der Psoriasis verläuft in der Regel selbstlimitierend und nur bei einem geringen Prozentsatz geht sie in eine chronische Psoriasis vulgaris über <sup>6</sup>. Hierbei ist erwähnenswert, dass die Psoriasis guttata und die Plaque-Psoriasis beide genetisch mit dem PSORS1 Genlocus assoziiert sind <sup>8,9</sup>. Im Abschnitt 1.1.5 (Pathomechanismen) wird auf die genetische Prädisposition bei Psoriasis genauer eingegangen.

Die pustulöse Psoriasis ist durch zahlreiche sterile Pusteln auf fleckig erythematösem Grund gekennzeichnet <sup>6</sup>. Auch hierbei werden verschiedene Formen unterschieden, wobei die zwei bekanntesten die generalisierte pustulöse Psoriasis vom Typ „von Zumbusch“ und die lokal begrenzte pustulöse Psoriasis sind <sup>10,11</sup>. Acrodermatitis continua suppurativa, auch Morbus Hallopeau genannt, und Pustulosis palmoplantaris stellen dabei zwei verschiedene Unterformen der lokalen Psoriasis pustulosa dar <sup>6</sup>. Eine generalisierte Psoriasis pustulosa ist selten und zeigt ein aktives, instabiles Krankheitsbild. Es wurde jedoch berichtet, dass bei 20 % der Patienten, die an chronischer Plaque-Psoriasis leiden, pustulöse Läsionen im Verlauf ihrer Krankheit auftreten <sup>6,12</sup>. Der Beginn einer akuten generalisierten Psoriasis pustulosa ist oft mit Fieber, Myalgien, Nausea sowie Leukozytose verbunden und wird charakteristischerweise von einem erythematösen, empfindlichen Hautbild begleitet <sup>6</sup>. Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis sind in der Regel schwer krank und benötigen eine stationäre Aufnahme zur engmaschigen Überwachung von

Leberfunktion, Kalziumhaushalt und Hydratationsstatus<sup>6</sup>. Des Weiteren werden noch die selteneren Varianten erythrodermische, rupioide und elephantine Psoriasis unterschieden<sup>6</sup>.

Eine Beteiligung der Nägel tritt bei 15 % bis 53 % der Psoriasis-Patienten auf. Man geht davon aus, dass diese mit der Schwere des kutanen Krankheitsbildes sowie der Gelenkbeteiligung korreliert<sup>2</sup>. Typische Manifestationen sind hierbei Tüpfelnägel, Onycholyse, Ölflecken oder Hyperkeratose. Die charakteristischen Lochexkoriationen der Tüpfelnägel stellen hierbei eine Beteiligung der Nagelmatrix dar, hingegen sprechen die gelb-bräunlichen Verfärbungen („Ölflecken“) für einen Befall des Nagelbettes<sup>2</sup>.

Die Prävalenz der Psoriasisarthritis in der europäischen Bevölkerung wird auf 0.05 % bis 0.21 % geschätzt<sup>13</sup>, wohingegen berichtet wird, dass die Prävalenz bei Psoriasis-Patienten zwischen 5 % und 48 % liegt<sup>4</sup>. Es entwickelt also ungefähr ein Drittel der Patienten mit chronischer Psoriasis im Krankheitsverlauf eine Psoriasisarthritis, eine entzündliche Arthritis, welche durch asymmetrische Oligoarthritis, Nagelbefall, Enthesitis und Daktylitis gekennzeichnet ist<sup>3</sup>. Die Psoriasisarthritis kann lokal die physiologische Knochenhomöostase beeinflussen und zu dem charakteristischen Vorliegen von Knochenverlust durch Erosion und Knochenneubildung in Form von Osteophyten führen<sup>14</sup>.

### **1.1.3.2 Klassifikation nach Krankheitsbeginn**

Des Weiteren kann die Psoriasis anhand ihres Krankheitsbeginns in zwei Formen unterschieden werden. Der early-onset Typ I zeichnet sich durch einen Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr und einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 16. und 22. Lebensjahr aus, wohingegen der late-onset Typ II nach dem 40. Lebensjahr beginnt und einen Erkrankungsgipfel zwischen dem 57. und 60. Lebensjahr aufweist<sup>15</sup>. Ein früher Krankheitsbeginn ist gehäuft bei Frauen sowie bei erstgradig Verwandten von Psoriatikern, die ebenfalls an der Schuppenflechte erkranken, zu finden<sup>15</sup>. Außerdem konnte beobachtet werden, dass das Auftreten von Psoriasis bereits in jungen Jahren ein ausgeprägteres Krankheitsbild mit häufigeren Exazerbationen erwarten lässt, wohingegen Patienten

mit Krankheitsbeginn im höheren Alter einen milderen sowie stabileren Krankheitsverlauf erleben und hierbei in der Regel keine positive Familienanamnese besteht<sup>2</sup>.

### 1.1.3.3 Klassifikation nach Scores: PASI, PGA, BSA

Der PASI (Psoriasis Severity Index) wurde 1978 erstmalig von Fredriksson und Pettersson beschrieben, um den Effekt von Retinoidbehandlungen bei chronischer Plaque-Psoriasis beurteilen zu können<sup>16</sup>. Für andere klinische Manifestationen als der Plaque-Psoriasis ist der PASI inadäquat. Es werden sowohl Intensität als auch Ausbreitung der psoriatischen Läsionen für alle vier anatomischen Regionen (Kopf, Körperstamm, obere und untere Extremitäten) getrennt berechnet. Die Intensität des Erythems, die Schuppung und die Induration werden jeweils auf einer 5-Punkte-Skala beurteilt. Hierbei zeigt eine 0 keine, eine 1 leichte, eine 2 moderate, eine 3 schwere und eine 4 sehr schwere Ausprägung an. Dem prozentualen Anteil betroffener Areale der vier anatomischen Regionen ist jeweils ein numerischer Wert von 0 bis 6 zugeschrieben. Hierbei bedeutet 0 = 0 %, 1 = 1-9 %, 2 = 10-29 %, 3 = 30-49 %, 4 = 50-69 %, 5 = 70-89 % und 6 = 90-100 % Beteiligung. Bei der abschließenden Berechnung des PASI werden die 4 anatomischen Regionen entsprechend ihres Anteils am gesamten Integument gewichtet. Der PASI-Score reicht von 0 bis 72 Punkten, wobei höhere Werte für eine stärkere Ausprägung sprechen<sup>16,17</sup>. Ein PASI ≤ 10 ist als eine leichte Psoriasis definiert, wohingegen man ab einem PASI >10 von einer mittelschweren bis schweren Psoriasis spricht<sup>45</sup>.

Der BSA (body surface area) beschreibt den prozentualen Anteil der von Psoriasis betroffenen Körperoberfläche<sup>2</sup>. Hierzu kann die „9er Regel“ herangezogen werden, welche 9 % der Körperoberfläche für Kopf und Hals, 9 % für jeweils einen Arm, 9 % für jeweils eine Beinvorder- oder Rückseite und 1 % für den Genitalbereich definiert<sup>17</sup>. Die betroffene Hautfläche kann jedoch auch mithilfe der Annahme, dass die Handfläche des Patienten 1 % seiner Körperoberfläche entspricht, ermittelt werden. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Oberflächeneinschätzung untersucherabhängig stark variieren kann. Des Weiteren zeigten planimetrische

Untersuchungen, dass eine Handfläche in der Regel 0,70 – 0,76 % der Körperoberfläche der jeweiligen Person abbildet und somit der BSA oft zu hoch eingeschätzt wird. Außerdem eignet sich der BSA als allein erhobener Score nicht zur Beurteilung der Psoriasis, da die Intensität der psoriatischen Läsionen nicht einbezogen wird <sup>16</sup>. Es wurde beobachtet, dass im Durchschnitt 80 % der Patienten eine milde Form der Psoriasis mit nur 3 % betroffener Körperoberfläche (BSA) haben, wohingegen die verbliebenen 20 % der Patienten eine moderate (3-10 % BSA) bis schwere (< 10 % BSA) Ausprägung der Erkrankung aufweisen <sup>2</sup>.

Der PGA (Physician's Global Assessment) dient einer in erster Linie subjektiven Einschätzung der Krankheitsschwere durch den Untersucher. Hierbei wird zwischen einem Baseline-PGA, welcher auf der Erinnerung des Untersuchers bezüglich der anfänglichen Krankheitsschwere basiert, und einem statischen PGA unterschieden. Bei dem statischen PGA wird die Schwere unabhängig von der „Baseline“, also der anfänglichen Krankheitsschwere, beurteilt. Zur Beurteilung werden 5-, 6-, 7- oder 8-Punkte-Skalen eingesetzt, wobei es keine internationale Definition der einzelnen Skalenwerte gibt <sup>16</sup>.

Erwähnenswert ist ebenfalls der DLQI (Dermatology Life Quality Index) als wichtiges Score-System der Psoriasis. Anhand von 10 Fragen, die der Patient jeweils mit einer 4-Punkte-Skala beantwortet, kann ein Score bezüglich der Lebensqualität erhoben werden <sup>16</sup>.

### **1.1.4 Histologie der Psoriasis vulgaris**

Histologisch sind psoriatische Hautläsionen vor allem durch hyperproliferative Keratinozyten und ein gemischtes Zellinfiltrat in Epidermis sowie Dermis gekennzeichnet <sup>1</sup>. Hierbei äußert sich die Hyperproliferation der Keratinozyten zum einen in einer Verdickung der gesamten Epidermis, welche zur Entstehung der gut umschriebenen Plaques führt, und zum anderen in einer Beteiligung der äußersten Schicht der Epidermis (Stratum corneum) welche die Entstehung der Schuppen zur Folge hat <sup>18</sup>. Diese verstärkte Keratinozytenproliferation zeigt sich in einer erhöhten mitotischen Aktivität der basalen sowie suprabasalen Schichten. Verglichen mit gesunder Haut zeigen psoriatische Läsionen eine bis zu 27-fache Erhöhung der

mitotischen Aktivität und eine 12-fach verringerte Dauer des Zellzyklus in den basalen und suprabasalen Keratinozyten der Epidermis<sup>18</sup>. Dies lässt sich anhand der „turnover time“ der Epidermis verdeutlichen, welche in gesunder Haut 56 Tage und in psoriatischer Haut nur sieben Tage beträgt und somit deutlich verkürzt ist<sup>18</sup>. Histopathologische Befunde unterscheiden sich je nach Alter der Läsion<sup>18</sup> und lassen sich in drei Stadien einteilen.

### **1.1.4.1 Frühe histologische Veränderungen**

Die frühesten Veränderungen können unspezifisch sein, wobei vorherrschend dermale Veränderungen stattfinden, wie beispielsweise dezente perivaskuläre T-Lymphozyteninfiltrate. Es entstehen milde dermale Ödeme und es zeigt sich eine geringfügige Spongiose, ein Auseinanderweichen der Keratinozyten, mit vereinzelter Gewebsinfiltration durch T-Lymphozyten oder neutrophile Granulozyten<sup>18</sup>. Die intradermalen T-Lymphozyten sind vorwiegend CD4-positiv, hingegen die intraepidermalen T-Lymphozyten vorwiegend CD8-positiv<sup>18</sup>. Des Weiteren dilatieren und winden sich die Gefäße innerhalb der dermalen Papillae<sup>18</sup> und der beginnende Verlust des Stratum granulosum wird sichtbar<sup>2</sup>.

### **1.1.4.2 Frühes Plaque-Stadium**

Nachfolgend zeigt sich im frühen Plaque-Stadium eine leichte psoriasiforme Epidermishyperplasie mit verstärkter Neutrophilen-Exozytose und Akkumulationen von Neutrophilen in Parakeratosehügeln, welche auch Munro Mikroabszesse genannt werden<sup>18</sup>. Parakeratose entsteht in Folge einer gestörten Keratinozytenreifung und ist durch das Vorhandensein von kernhaltigen Zellen bis ins Stratum corneum definiert<sup>19</sup>. Mit Fortschreiten der Läsion tritt eine Verlängerung und Verbreiterung der epidermalen Reteleisten auf, wobei es auch zu einer Verschmelzung der einzelnen Reteleisten kommen kann<sup>2</sup>. Weitere Charakteristika dieser Phase sind eine Epidermisverdickung bei gleichzeitigem Verlust des Stratum granulosum<sup>20</sup> und eine erhöhte Anzahl an Mitosefiguren. Pathognomonisch sind das Auftreten von Munro Mikroabszessen (von Parakeratose umgebene Ansammlung von Neutrophilen im Stratum corneum) und

spongiformen Kogoj-Pusteln (Pusteln mit Neutrophileninfiltration im Stratum spinosum) <sup>2</sup>.

### 1.1.4.3 Spätes Plaque-Stadium

Voll entwickelte klinische Plaques zeigen histologisch verlängerte dermale Papillen, welche dilatierte, gewundene Kapillarschlingen enthalten. Zudem zeigen sich deutliche epidermale Hyperplasien mit charakteristischen Kennzeichen wie elongierte, apikal kolbenförmig aufgetriebene, teilweise konfluierende, epidermale Reteleisten <sup>18</sup> sowie eine Verbreiterung des Stratum spinosum (Akanthose) <sup>20</sup>. Des Weiteren besteht eine Blässe der superfiziellen Epidermisschichten und die zuvor sichtbare Spongiose (interzelluläre Ödembildung) ist nur noch minimal bis gar nicht vorhanden. Es bestehen deutliche Hyperkeratosen, welche oft aus alternierender Orthokeratose (physiologisch verlaufende Verhornung) und horizontal konfluierender, jedoch vertikal unterbrochener Parakeratose (gestörte Verhornung) bestehen. Dies legt eine fluktuierende epidermale Wachstumsaktivität in den Läsionen nahe <sup>18</sup>. Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten innerhalb der Parakeratosen (Munro Mikroabszesse) sind in 75 % der Fälle vorhanden, wohingegen diese Ansammlungen innerhalb des Stratum spinosum (spongiforme Kogoj-Pusteln) seltener sind <sup>18</sup>. In weit fortgeschrittenen Läsionen besteht eine Reduktion der Leukozyten, neutrophilen Granulozyten, suprabasalen Mitosefiguren sowie des papillären Ödems. Die Reteleisten können sich golfschlägerförmig oder quadratisch an der Basis zeigen <sup>2</sup>.

### 1.1.5 Pathomechanismen

Die Psoriasis lässt sich als eine multifaktoriell bedingte, chronisch-entzündliche Krankheit mit genetischer Prädisposition verstehen. Es sind eine Vielzahl an Pathomechanismen bekannt, die jedoch noch nicht alle abschließend verstanden sind. Zahlreiche Umweltfaktoren werden mit der Auslösung einer Plaque-Psoriasis in Verbindung gebracht. Der Beginn der Krankheit kann mit bestimmten Medikamenten (Lithium, Interferone,  $\beta$ -Blocker, Antimalaria-Medikamente), Infektionen (z. B. Streptokokken, HIV), dem Absetzen von Kortikosteroiden sowie belastenden Lebensereignissen assoziiert sein. Hierbei steht die Streptokokken-Infektion als

Auslöser mit der Psoriasis guttata in Verbindung, wohingegen die Plaque-Psoriasis durch diese Infektion vor allem exazerbiert<sup>2</sup>. Saisonale Veränderungen der Krankheitsschwere konnten mit der jahreszeitlich variierenden UV-Lichtexposition assoziiert werden, da ultraviolettes Licht das psoriatische Hautbild positiv beeinflusst<sup>2</sup> und antiinflammatorische Wirkung zeigt<sup>35</sup>. Epidemiologische Daten legen zudem nahe, dass Tabak- und Alkoholkonsum mit Psoriasis in Verbindung stehen<sup>2</sup>. Alkoholismus und Leberzirrhose sind Studien zufolge bei Psoriatikern gehäuft zu finden. Die berichtete Prävalenz von Alkoholismus liegt bei 18 % unter Psoriatikern und bei 2 % innerhalb dermatologischer Kontroll-Patienten. Der Alkoholkonsum korreliert positiv mit der Erkrankungsschwere der Psoriasis<sup>4</sup>. Auch konnte ein erhöhtes Psoriasis-Risiko unter ehemaligen und noch aktiven Rauchern im Vergleich zu Personen, welche noch nie geraucht hatten, gezeigt werden. Rauchen ist vor allem stark mit dem Auftreten von pustulösen Läsionen assoziiert<sup>4</sup>. Es konnte jedoch bisher nicht abschließend geklärt werden, ob Tabak- und Alkoholkonsum das Risiko, an Psoriasis zu erkranken, erhöhen oder ob deren Konsum eine Folge der psychischen Belastung durch die Psoriasis ist<sup>21</sup>. Auch lässt sich ein Zusammenhang zwischen Psoriasis und belastenden Lebensereignissen im Jahr vor Psoriasis-Diagnosestellung beobachten. Es besteht deshalb die Vermutung, dass psychischer Stress eine Rolle in der Pathogenese der Psoriasis spielen könnte und die durch die Erkrankung verursachte psychische Belastung wiederum deren Exazerbation provozieren könnte. Des Weiteren konnte eine erhöhte Stress-Reaktivität mit einem im Verhältnis früheren Erkrankungsbeginn in Verbindung gebracht werden<sup>4</sup>.

Studien weisen darauf hin, dass Psoriasis eine polygenetisch bedingte Erkrankung ist, die in starker Assoziation mit oben genannten, triggernden Umweltfaktoren steht. Mehrere identifizierte Allele wie beispielsweise HLA-Cw6, HLADQ\* 0201 und CCHCR1 sowie die Genloci PSORS 1 - 9 determinieren eine genetische Prädisposition für Psoriasis<sup>2</sup>. Dabei sind PSORS1 und HLA-Cw6 nach bisherigen Erkenntnissen am stärksten mit einem erhöhten Risiko für Psoriasis assoziiert<sup>2</sup>, wobei insbesondere der Allel-Subtyp HLA-C\*06:02 mit einem früheren Krankheitsbeginn sowie einer stärkeren Krankheitsschwere verknüpft zu sein scheint<sup>22</sup>. Die Psoriasis-Suszeptibilitäts-(PSORS) Loci PSORS2, PSORS3, PSORS4 wiederum stehen im Zusammenhang mit Suszeptibilitäts-Loci für das metabolische Syndrom, Typ II Diabetes, familiäre Hyperlipidämie und kardiovaskuläre Erkrankungen. Einzelne, mit Psoriasis assoziierte

Gene, wie das CDKAL1 (Cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit associated protein 1-like 1), stehen ebenfalls mit Typ II Diabetes in Verbindung. Gleichfalls zeigen Allele, die an einem verstärkten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beteiligt sind, wie beispielsweise das ApoE4-Allel (Apolipoprotein E), eine erhöhte Prävalenz bei Psoriasis-Patienten<sup>23</sup> (siehe Abschnitt 1.1.7, Psoriasis-assoziierte Komorbiditäten).

Man geht davon aus, dass das Zusammenspiel aus genetischer Suszeptibilität und äußeren Triggerfaktoren zu einer unangemessenen Immunreaktion führt, die sowohl angeborenes als auch erworbenes Immunsystem betrifft. Hierbei kommt es durch diese Triggerfaktoren zu einer Störung der Keratinozyten in der Epidermis, welche in Folge dessen körpereigene DNA sowie das anti-mikrobielle Peptid LL-37 (Cathelicidin) freisetzen. Neben körpereigener DNA kann auch DNA von Krankheitserregern einen Komplex mit LL-37 bilden. Dieser Komplex bindet an den toll-like-Rezeptor 9 auf plasmazytoiden dendritischen Zellen in der Dermis<sup>24</sup> und initiiert die Psoriasis. Des Weiteren können Komplexe aus LL-37 und self-RNA eine Aktivierung myeloider dendritischer Zellen über den toll-like Rezeptor 8 triggern, sodass TNF- $\alpha$  (Tumor Nekrosefaktor- $\alpha$ ) und IL-6 (Interleukin-6) freigesetzt werden und eine Differenzierung zu reifen Zellen erfolgt<sup>25</sup>. DNA- und RNA-LL-37-Komplexe werden folglich von pDCs und dDCs über toll-like Rezeptoren detektiert und führen zu deren Aktivierung<sup>26,27,28</sup>. Die plasmazytoiden dendritischen Zellen setzen Typ1-Interferone (IFN- $\alpha$  und- $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL- $\beta$  1 frei, welche die lokalen myeloiden dendritischen Zellen stimulieren und dazu anregen, zu den lokal drainierenden Lymphknoten zu migrieren. Bei Kontakt mit den dort ruhenden naiven T-Zellen setzen sie Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-12 und IL-23 frei, welche wiederum T-Zellen dazu anregen, sich in reife Th1-, Th17- und Th22-Zellen zu differenzieren<sup>24</sup>. So bewirkt beispielsweise IL-12 eine Differenzierung von Th1-Zellen (Typ1-T-Helferzellen) sowie TC1-Zellen (zytotoxische Typ1-T-Zellen) und IL-23 eine Differenzierung von Th17-, TC17- und Th22-Zellen<sup>29,30</sup>. Anschließend gelangen diese spezifischen T-Zelllinien anhand von Chemokingradienten, wie beispielsweise CCL20 (CC-Chemokinligand 20), über die Blutbahnen zur betroffenen Körperregion und dort über Integrin/Selektin-vermittelte Rezeptor-Liganden-Interaktionen in die Haut<sup>31,32</sup>. Dort erfolgt die Aktivierung von Th17-Zellen durch IL-23, welches wiederum von antigenpräsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen, Makrophagen und Langerhans-Zellen freigesetzt wird. Anhand dieses Mechanismus werden die Th17-Zellen zur Produktion großer Mengen an IL-17A, IL-17F und IL-22

angeregt<sup>29</sup>. IL-17A steht jedoch nicht nur mit CD4+ T-Zellen in Verbindung, sondern auch CD8+ T-Zellen,  $\gamma\delta$  T-Zellen, natürlichen Killerzellen, Mastzellen, und neutrophile Granulozyten sind Quellen von IL-17A. Das Zytokin stimuliert Keratinozyten und Fibroblasten über eine Aktivierung des NF- $\kappa$ B- und MAPK (mitogenaktivierte Proteinkinase)-Signalweges, sodass diese selbst proinflammatorische Zytokine wie z. B. TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1 $\beta$  freisetzen<sup>24,29</sup>. Diese proinflammatorischen Zytokine verstärken die Aktivierung der präsenten muren T-Zellen und schließen den Kreis der chronischen Inflammation. Die von den Keratinozyten freigesetzten Chemokine (z. B. CCL20, CCL2, CCL3) und AMPs (antimikrobiellen Peptide), wie z. B. Defensine, Psoriasin (S100A7) und Calprotectin (S100A8/S100A9) rekrutieren im Zusammenspiel weitere T-Zellen sowie neutrophile Granulozyten<sup>24,29</sup>, welche dann wiederum in die Haut übertreten und sich in den charakteristischen Munro Mikroabszessen in der Epidermis ansammeln. Makrophagen werden ebenfalls in die Entzündungszone rekrutiert und produzieren TNF- $\alpha$ . Einmal in Gang gesetzt, kann dieser inflammatorische Kreis in entfernten Körperregionen auch ohne die genannten initialen Triggerfaktoren ausgelöst werden<sup>24</sup>.

### 1.1.6 Therapieformen

#### 1.1.6.1 Topische Therapie

Es gibt ein breites Spektrum an topischen Therapiemöglichkeiten der milden bis mittelschweren Psoriasis vulgaris, wobei manche durch klinische Daten besser unterstützt werden als andere<sup>33</sup>. Im Folgenden soll eine Auswahl der wichtigsten Vertreter der topischen Therapie dargestellt werden. Ein wichtiger Bestandteil der topischen, anti-psoriatischen Therapie sind die Glukokortikosteroide, deren Wirkmechanismus anti-inflammatorische, antiproliferative, immunsuppressive, sowie vasokonstriktive Effekte beinhaltet<sup>34</sup>. Diese stehen jedoch mit möglichen Nebenwirkungen in Verbindung, welche den Gebrauch einschränken können. Lokal begrenzte, kutane Nebenwirkungen, welche häufiger als systemische Nebenwirkungen auftreten, werden zumeist an steroid-sensitiven Körperstellen, wie dem Gesicht oder intertriginösen Arealen, aber auch an Körperstellen, die über einen langen Zeitraum behandelt wurden, beobachtet. Es handelt sich hierbei um Hautatrophien, Teleangiektasien, Striae cutis distensae, Akne, Folikulitis und

Purpura<sup>34,35</sup>. Zudem kann es bei Reduktion oder nach Beendigung der topischen Therapie mittels Glukokortikosteroiden zu einem sogenannten „Rebound-Effekt“ kommen, sodass psoriatische Hautveränderungen in unter Umständen verstärkter Form auftreten<sup>36</sup>. Ein weiterer Wirkstoff in der Lokalthherapie der Psoriasis vulgaris sind Vitamin-D-Analoga. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von Vitamin-D-Analoga über deren Bindung an Vitamin-D-Rezeptoren entsteht<sup>34</sup>, wodurch Einfluss auf die Genregulation bezüglich epidermaler Proliferation, Inflammation und Keratinisierung genommen wird<sup>36</sup>. Ein wichtiger Vorteil von Vitamin-D-Analoga liegt in ihrem Potential, auf kortikoidsparende Art und Weise behandeln zu können. Dieses Erkenntnis führte zu der Entwicklung von Kombinationstherapien mit topischen Glukokortikoiden und Vitamin-D-Analoga zur Behandlung von Psoriasis-Patienten<sup>34</sup>. Auch Dithranol kommt als topische Therapie zur Anwendung. Es wirkt über eine Reduktion der Keratinozytenproliferation, Suppression von T-Zell-Aktivierung und Wiederherstellung der Zelldifferenzierung, wobei die genauen Wirkmechanismen Gegenstand aktueller Forschung sind<sup>36</sup>. Dithranol kann vor allem kurzzeitig eingesetzt werden und zeigt eine hohe Therapiesicherheit<sup>35</sup>. Des Weiteren wirken topische Calcineurin-Inhibitoren, wie zum Beispiel Tacrolimus und Pimecrolimus, über eine Syntheseblockade inflammatorischer Zytokine, welche eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Psoriasis spielen<sup>34,36</sup>. Dieser Wirkstoff wird vor allem in denjenigen Arealen eingesetzt, welche empfindlich auf Kortikosteroide reagieren, wie etwa Gesicht, Körperfalten oder Genitalbereich. Eine derartige Therapie kann aktuell nur im Off-Label Use stattfinden, da keine Zulassung für die Psoriasis vulgaris besteht<sup>35</sup>. Auch kommt Tazaroten, ein topisches Retinoid, in der Lokalthherapie zum Einsatz. Man geht davon aus, dass es über eine Veränderung der Genexpression in Keratinozyten zu einer Normalisierung der unphysiologischen Keratinozyten-Differenzierung, einer Reduktion der Hyperproliferation und einer Verringerung inflammatorischer Marker führt<sup>34,36</sup>. Des Weiteren ist der Gebrauch von nicht-wirkstoffhaltigen Feuchtigkeitscremes ein international anerkannter Standard als Begleittherapie der Psoriasis<sup>34</sup>. Das Ziel dieser Mittel liegt darin, Feuchtigkeit im Stratum corneum zu erhalten und zu erhöhen, indem ein Film auf der Hautoberfläche gebildet und somit Feuchtigkeit in der Haut zurückgehalten wird<sup>34</sup>. Diesen wirkstofffreien Feuchtigkeitscremes können zusätzlich Harnstoff oder Salicylsäure, welche keratolytische Eigenschaften aufweisen, zugesetzt werden<sup>37</sup>.

### 1.1.6.2 Phototherapie

Die Phototherapie ist eine der am meisten genutzten Therapieoptionen der Psoriasis, wobei nbUV-B (narrow band) und Psoralen/UV-A (PUVA) die am meisten verbreiteten Formen sind. Vor allem bei Patienten mit großflächiger oder mittelschwerer bis schwerer Psoriasis wird die Phototherapie eingesetzt<sup>38</sup> und erfordert umfassende klinische Erfahrung des behandelnden Arztes<sup>35</sup>. Da viele verschiedene Variablen in den Behandlungsplan mit hineinspielen, existieren zahlreiche Therapieprotokolle zur Phototherapie<sup>35</sup>. Man geht bei der Phototherapie von einer Vielzahl an Wirkmechanismen aus, die einen Teil der vielgestaltigen und komplexen Pathophysiologie der Psoriasis widerspiegeln. So wird eine Veränderung in der Zytokinexpression vermutet, welche zu einer Induktion der Apoptose verschiedener kutaner Zellen sowie der Suppression der Th1/Th17-Achse und der Langerhans-Zellen führt. Die genannten Langerhans-Zellen spielen eine wichtige Rolle in dem Entzündungsprozess der Psoriasis<sup>38</sup> (siehe Abschnitt 1.1.5, Pathomechanismen).

Breitband (BB – broad band) UV-B mit Wellenlängen zwischen 280 und 320 nm wird seit den 1970er Jahren verwendet. Schmalband (NB- narrow band) UV-B Phototherapie mit Philips TL-01 Fluoreszenz-Lampen (Eindhoven, Niederlande), welche Wellenlängen zwischen 311 und 313 nm emittieren, wurden 1988 als Therapie für die Psoriasis eingeführt<sup>39</sup>. Des Weiteren wurde in den 1970er Jahren die Psoralen-UV-A (PUVA; 320-400 nm) Therapie etabliert. Psoralene sind pflanzliche Photosensibilisatoren welche topisch appliziert oder oral eingenommen werden können. Die nachfolgende UV-A Bestrahlung führt hierdurch zu einer therapeutisch zuträglichen phototoxischen Reaktion in der Haut<sup>39</sup>. PUVA ist eine der effektivsten Behandlungsoptionen der Psoriasis, jedoch wird diese weniger gut toleriert als UV-B Phototherapie. Zudem liegt mehr Evidenz bezüglich seines kanzerogenen Potentials vor<sup>39</sup>.

### 1.1.6.3 Systemische Therapie

In der systemischen Therapie der Psoriasis lassen sich zwei Gruppen unterscheiden: Die herkömmlichen systemischen Wirkstoffe, sogenannte „small molecule drugs“, welche auf unspezifische Weise das Immunsystem beeinflussen, und Biologika, sogenannte „targeted therapies“ mit spezifischer Wirkung auf das Immunsystem<sup>24</sup>.

Biologika sind vergleichsweise große, hochmolekulare Proteine, welche injiziert werden müssen, da sie im Gastrointestinaltrakt bei oraler Applikation abgebaut würden<sup>24</sup>. Die traditionellen systemischen Wirkstoffe, welche im Folgenden kurz dargestellt werden sollen, sind verglichen mit Biologika seit weitaus längerer Zeit verfügbar und somit sind deren kurz- und langfristigen Toxizitätsprofile besser bekannt. Jene Wirkstoffe sind kostengünstiger als die Biologika-Wirkstoffe und werden oral verabreicht, wobei Methotrexat jedoch auch als Injektion appliziert werden kann<sup>34</sup>.

MTX ist der meistverwendete systemische Wirkstoff in der Psoriasis-Therapie und oft die erste Wahl bei systemischer Therapie aufgrund von hervorragender Kosten-Nutzen-Effektivität und den längsten Follow-up Daten<sup>34</sup>. MTX zeigt antiinflammatorische, antiproliferative sowie immunsuppressive Eigenschaften. Durch Inhibition der Dihydrofolatreduktase wird die Purin- und Pyrimidinsynthese gehemmt. Durch die Blockade der DNA-Synthese limitiert MTX die epitheliale Hyperplasie, fördert die Apoptose aktivierter T-Zellen, inhibiert die Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und vermindert die Synthese proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$ <sup>40</sup>. Eine Begleitmedikation mit Folsäure ist sehr wichtig, um die hämatologischen und hepatischen Nebenwirkungen von MTX abzumildern<sup>34</sup>.

Ein weiterer Wirkstoff in der systemischen Psoriasis-Therapie ist Ciclosporin. Der Hauptwirkungsmechanismus besteht in der Produktionshemmung derjenigen Zytokine, welche an der Regulation der T-Zellaktivierung beteiligt sind. Insbesondere inhibiert Ciclosporin die Transkription von IL-2<sup>41</sup>. Ciclosporin ist aufgrund seines schnellen Wirkungseintritts und herausragender Effektivität besonders nützlich bei akuter Exazerbation einer therapierefraktären Psoriasis oder als Überbrückungswirkstoff während der Induktion einer anderen Langzeittherapie. Die Wirksamkeit von Ciclosporin ist dosisabhängig, sodass bei höheren Dosen eine kürzere Zeit bis zur Remission erreicht wird<sup>34</sup>.

Acitretin, ein Retinoid<sup>42</sup>, welches als weniger effektiv als die übrigen traditionellen Wirkstoffe gilt, kann als Monotherapie vor allem bei Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis und palmoplantarer Psoriasis eine bedeutende Rolle spielen<sup>34</sup>. Der Wirkmechanismus liegt in der Regulation von Transkriptionsfaktoren, wie beispielsweise STAT1 und NF- $\kappa$ b, wodurch Keratinozytendifferenzierung induziert und

epidermale Hyperplasie reduziert werden. Auch beeinflusst Acitretin die Regulation von Th1- und Th17-Zellen <sup>42</sup>.

Ein weiterer Wirkstoff der systemischen, antipsoriatischen Therapie sind Fumarsäureester mit anti-inflammatorischer sowie immunmodulatorischer Wirkung. Durch die Beeinflussung der Aktivität bestimmter zellulärer Signalproteine, wie zum Beispiel Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) oder Nf-κB (nuclear factor kappa B) kommt es zu einer Herabregulation inflammatorischer Zytokine. Auch kommt es zu einer Verschiebung der proinflammatorischen Th1/Th17 Immunantwort hin zu einer anti-inflammatorischen, regulatorischen Th2 Immunantwort <sup>43</sup>. Obwohl Fumarsäureester als ein Wirkstoff der first-line Therapie für moderate bis schwere Psoriasis in verschiedenen europäischen Staaten, vor allem in Deutschland, verwendet wird, ist er in den Vereinigten Staaten nicht zugelassen <sup>34</sup>.

Apremilast ist ein oral applizierter Phosphodiesterase-4-Inhibitor (PDE4). Er wirkt intrazellulär durch eine Blockade des Abbaus von zyklischem Adenosin 3'5'-Monophosphat, wodurch sich dieses intrazellulär in PDE4-bildenden Zellen anreichert. Diese Blockade zieht eine erniedrigte Expression proinflammatorischer und eine erhöhte Expression anti-inflammatorischer Mediatoren nach sich. Apremilast wirkt demnach mehr auf eine anti-inflammatorische, als immunsuppressive Art und Weise <sup>44</sup>. Die selektive Expression von PDE4 in Immunzellen führt zu deren Aktivierung und Hochregulation im Rahmen von chronischer Plaque-Psoriasis und anderen chronischen Entzündungen. PDE4 wird ebenfalls in strukturellen Zelltypen, wie Keratinozyten, Gefäßendothel und Synovia exprimiert <sup>44</sup>. Apremilast wurde 2015 in Deutschland zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen <sup>37</sup>.

Des Weiteren können Glukokortikoide nicht nur topisch (siehe Abschnitt 1.1.6.1, Topische Therapie), sondern auch systemisch angewandt werden. Die systemische Anwendung entspricht jedoch nicht der aktuellen deutschen S3-Leitlinie <sup>45</sup>. Zudem muss beachtet werden, dass Cortisol und vergleichbare Steroide deutlichen Einfluss auf den Knochentstoffwechsel nehmen. Eine kurzzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden führt zu einer erhöhten Kollagen Typ 1 Synthese, welche mit der Bindung von IGF-I (insulin-like growth factor I) zusammenhängen könnte. Dennoch vermindert eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden die Proliferation von präosteoblastischen Zellen, was zu einer verminderten Osteoidsynthese führt.

Osteoporose ist ein häufiger und ernster Nebeneffekt, welcher vor dem Auftreten klinischer Anzeichen substantiellen Knochenverlustes bei Patienten mit chronischer Glukokortikoidbehandlung unentdeckt bleiben kann <sup>46</sup>.

Biologika sind inzwischen zu routinemäßig verwendeten Wirkstoffen geworden, wenn ein oder mehrere traditionelle systemische Medikamente keine adäquate Symptomverbesserung erreichten, aufgrund von Nebenwirkungen nicht toleriert wurden oder wegen Komorbiditäten nicht verwendet werden konnten <sup>34</sup>. Im Folgenden sollen die in der deutschen „S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris“ <sup>37</sup> erfassten Biologika sowie deren spezifische Wirkung auf das Immunsystem vorgestellt werden.

Infliximab, Adalimumab und Etanercept sind TNF- $\alpha$ -Inhibitoren. Der Tumor Nekrosefaktor- $\alpha$  ist ein pleiotropes inflammatorisches Zytokin, welches vor allem von aktivierten Makrophagen, Lymphozyten, aber auch z. B. Keratinozyten exprimiert wird und eine bedeutende Rolle in der Psoriasispathogenese spielt <sup>24,47</sup> (siehe Abschnitt 1.1.5, Pathomechanismen). Es sind zwei verschiedene Formen von TNF- $\alpha$  bekannt: lösliches TNF- $\alpha$  (sTNF- $\alpha$ ), welches eine entscheidende Rolle in der inflammatorischen Immunreaktion spielt, und transmembranes TNF- $\alpha$  (mTNF- $\alpha$ ), welches unter anderem die zelluläre Proliferation stimuliert <sup>47</sup>. Infliximab ist ein chimärer und Adalimumab ein humaner monoklonaler IgG1 Antikörper, welche beide lösliches als auch membranständiges TNF- $\alpha$  binden und damit seine biologische Aktivität neutralisieren können <sup>24</sup>. In Deutschland wurden Infliximab 2005 und Adalimumab 2007 zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen <sup>37</sup>. Etanercept ist ein humanes, rekombinantes TNF-Rezeptorfusionsprotein, welches ebenfalls sowohl lösliches als auch membrangebundenes TNF- $\alpha$  binden kann <sup>24</sup>. Etanercept wurde 2004 in Deutschland zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen <sup>37</sup>.

Secukinumab ist ein IL-17-Inhibitor. Die IL-17-Zytokin-Familie beinhaltet 6 Mitglieder, IL-17 A bis F. IL-17A und IL-17F werden vor allem von Th17-Zellen aber auch anderen Immunzellen sezerniert (siehe Abschnitt 1.1.5, Pathomechanismen). IL-17A ist circa 10-30 mal potenter als IL-17F, wohingegen das IL-17A/IL-17F-Heterodimer eine mittlere Aktivität besitzt <sup>24</sup>. IL-17A und IL-17F treiben Entzündung und Autoimmunität an <sup>48</sup>. Secukinumab ist ein humaner, monoklonaler anti-IL-17 IgG1-Antikörper, welcher selektiv IL-17A bindet und neutralisiert <sup>24</sup>. Secukinumab wurde 2015 in Deutschland

zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen <sup>37</sup>. Weitere in Europa bereits zugelassene Wirkstoffe sind der IL-17A Inhibitor Ixekizumab (2016) <sup>49</sup> und der IL-17A-Rezeptor-Inhibitor <sup>24</sup> Brodalumab (2017) <sup>50</sup>.

Ustekinumab, ein IL-12/23 Inhibitor, ist ein humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper welcher die von IL-12 und IL-23 geteilte Proteinuntereinheit p40 ansteuert. Hierdurch unterbindet es die Wirkung der beiden Zytokine, welche von myeloiden dendritischen Zellen bei Aktivierung und Differenzierung von naiven T-Zellen zu Th1- und Th17-Zellen erfolgt <sup>24</sup> (siehe Abschnitt 1.1.5, Pathomechanismen). Im Unterschied zu vorherig registrierten Biologika im Rahmen der Psoriasis-Therapie, zielt Ustekinumab speziell auf den IL12/Th1- und IL-23/Th17-Pathway ab, welcher eine entscheidende Rolle in der Psoriasis-Pathogenese spielt (siehe Abschnitt 1.1.5, Pathomechanismen) <sup>24</sup>. Ustekinumab wurde 2009 in Deutschland zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen <sup>37</sup>.

Von der europäischen Arzneimittel-Agentur EMA wurden inzwischen weitere Biologika zugelassen, wie zum Beispiel Risankizumab (2019), ein monoklonaler Antikörper gegen IL-23 <sup>51</sup>. Diese Antikörper zielen auf die Proteinuntereinheit p19 von IL-23 ab, ohne die Proteinuntereinheit p40, welche mit IL-12 geteilt wird, zu beeinflussen. Einen möglichen Vorteil dieser Aussparung des IL-12/Th1 Signalwegs vermutet man in einem günstigeren Nebenwirkungsprofil, da IL-23p19 Inhibitoren die Th1 Antwort für virale und bakterielle Abwehr intakt lassen <sup>24</sup>. Durch die Inhibition der IL-23 getriggerten Differenzierung von Th17 und Th22 Zellen wird jedoch zugleich effektiv die zentrale inflammatorische Kaskade, welche in einer IL-17 Produktion resultiert, gehemmt <sup>52</sup>.

Des Weiteren befinden sich Wirkstoffe in Entwicklung, welche auf die Oberflächenmoleküle CD162 oder CD28 von T-Zellen oder den GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulationsfaktor) abzielen <sup>24</sup>.

### **1.1.7 Psoriasis-assoziierte Komorbiditäten**

Psoriasis vulgaris führt zur Ausschüttung einer großen Bandbreite an proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, welche nicht nur in den betroffenen Hautarealen selbst ihre Wirkung entfalten, sondern im gesamten Körperkreislauf

zirkulieren, wodurch eine systemische Inflammation und damit verbundene Komorbiditäten ausgelöst werden können. Dieser Zusammenhang wird als sogenannter „inflammatory skin march“ oder auch „march of psoriasis“ bezeichnet <sup>53</sup>. Hierbei können die Komorbiditäten der Psoriasis in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die erste Gruppe beinhaltet Komorbiditäten, die pathogenetisch mit der Psoriasis in Zusammenhang stehen, wie zum Beispiel Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn und pustulöse Dermatosen. Die zweite Gruppe bezeichnet Erkrankungen, die mit dem chronisch-inflammatorischen Verlauf der Psoriasis verbunden sind, wie zum Beispiel das Metabolische Syndrom und Kardiovaskuläre Erkrankungen <sup>4</sup>. Hierbei scheint der Zustand chronischer Entzündung ein zentraler Mechanismus zu sein, welcher viszeraler Adipositas, Insulinresistenz, Hypertension und Dyslipidämie zugrunde liegt. Diese Pathologien wiederum erhöhen das Risiko der Entstehung von Typ II Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen <sup>53</sup>. Auch ist eine erhöhte Prävalenz an Depression <sup>4</sup>, sowie Vitamin-D Mangel unter Psoriasis-Patienten bekannt <sup>54</sup>.

Des Weiteren ist chronische Entzündung, wie sie auch bei Psoriasis vulgaris vorliegt, ein bekannter Risikofaktor für Osteoporose. Bei zahlreichen chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie zum Beispiel rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Psoriasis Arthritis konnte ein Zusammenhang zwischen Entzündung und Knochenverlust beschrieben werden <sup>55</sup>. Zudem sind TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  und IL-17, welche Schlüsselpositionen in der Pathogenese der Psoriasis einnehmen, ebenfalls dafür bekannt, an Knochenstoffwechselveränderungen beteiligt zu sein <sup>56</sup>. In Anbetracht der pathomechanistischen Verknüpfung zwischen Psoriasis vulgaris und dem Knochenstoffwechsel, der bekannten Osteoporoseneigung bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, den wachsenden Hinweisen aus bisher veröffentlichten epidemiologischen Daten sowie Studien an Tiermodellen und Zellkulturen, lässt sich vermuten, dass psoriatische Entzündung den Knochenstoffwechsel verändert. Dieser Umstand ist aktuell Gegenstand wissenschaftlicher Forschung.

## **1.2 Knochenstoffwechsel**

### **1.2.1 Definition und Physiologie**

Knochen ist eine hochdynamische Struktur, die kontinuierlichem Remodeling unterliegt. Der Knochenumsatz, welcher die Knochenresorption durch Osteoklasten

und den Knochenaufbau durch Osteoblasten beinhaltet, ermöglicht es dem Knochen, sich selbst zu reparieren, zum Beispiel nach Frakturen und sich an veränderte Krafteinwirkungen anzupassen<sup>57,58</sup>. Dabei liegt in der Kindheit eine sehr hohe Rate an Knochenumbau vor, wobei der Knochenaufbau die Knochenresorption überwiegt. Im jungen Erwachsenenalter halten sich anschließend Knochenauf- und -abbau in relativer Balance. Mit zunehmendem Alter kommt es jedoch zu einem Netto-Verlust an Knochen, da sich die Osteoblastenaktivität sowie -anzahl reduziert, die Osteoklastenaktivität und -anzahl sich hingegen erhöht. Eine Vielzahl an Faktoren, wie Beschaffenheit der Kollagenmatrix, Rate an Knochenumsatz sowie Größe, Struktur, Geometrie und Dichte der Knochen, tragen zu den mechanischen Eigenschaften des Skeletts bei<sup>57,58</sup>. Man unterscheidet zwei histologische Haupttypen reifen Knochens. Zum einen kortikaler/kompakter Knochen, welcher eine dichte, geordnete Struktur besitzt, zum anderen trabekulärer/spongiöser Knochen, welcher ein geringeres Gewicht sowie eine ungeordnetere Struktur aufweist und weniger kompakt ist<sup>57</sup>. Kortikaler Knochen, welcher circa 80 % des menschlichen Skeletts ausmacht, ist gut geeignet für mechanische, strukturelle und protektive Funktionen, da er zu 80-90 % kalzifiziert und deshalb sehr dicht ist. Die metabolische Aktivität von kortikalem Knochen ist jedoch sehr niedrig<sup>46</sup>. Trabekulärer Knochen, welcher circa 20 % des menschlichen Skeletts ausmacht, hat verglichen mit kortikalem Knochen eine relativ hohe metabolische Aktivität und geringere Dichte, da er nur zu 5-20 % kalzifiziert ist. Mikroskopisch betrachtet besitzt trabekulärer Knochen eine honigwabenähnliche Struktur. Obwohl kortikaler Knochen einen vierfach höheren Anteil am gesamten Skelett als trabekulärer Knochen einnimmt, ist die metabolische Gesamtaktivität beider Knochentypen beinahe gleich<sup>46</sup>. Der Knochenumbau vollzieht sich in einer Art Kreislauf, bei dem die jeweiligen knochenauf- beziehungsweise knochenabbauenden Mechanismen fein aufeinander abgestimmt und miteinander gekoppelt sind, sodass die Knochenmasse eines gesunden Erwachsenen stabil bleibt<sup>57</sup>. Die multizelluläre Grundeinheit des Knochens besteht aus Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten. Die Aktivität dieser Grundeinheit wird über mechanische Belastung, Hormone, Zytokine, den Turnover der Knochenzellen sowie weitere lokale Faktoren reguliert<sup>57</sup>. Nachdem die Aktivierung des ruhenden Knochens initiiert wurde, werden Osteoklasten zu der neuen BMU site (basic multicellular unit site) rekrutiert, um Knochenmatrix abzubauen, was zur Ausbildung von Resorptionslakunen führt. In diesem Prozess,

welcher circa zehn Tage andauert, resorbieren Osteoklasten Knochengewebe, bis die Lakunen circa 100 µm Durchmesser und 50 µm Tiefe erreicht haben. Anschließend wird die Resorption gestoppt und es werden Osteoblasten zu der BMU site rekrutiert. Die Osteoblasten beginnen, auf dem Grund der Lakunen Osteoidmatrix abzulagern, welche vor allem aus Kollagen Typ 1 besteht <sup>46</sup>. Des Weiteren werden Osteocalcin, Proteoglykane, Bone-Sialoprotein und Osteopontin freigesetzt <sup>59</sup>. Während dieses Prozesses des Knochenaufbaus werden einige der Osteoblasten in der Knochenmatrix eingeschlossen und entwickeln sich zu Osteozyten. Wenn die Lakunen schließlich mit Osteoid aufgefüllt sind, ein Prozess, der circa 80 Tage beansprucht, wird diese neu hergestellte Matrix mittels Hydroxyapatit mineralisiert, sodass die BMU site Zugfestigkeit erhält. Das umgeformte Areal geht nun in die Ruhephase über, um den insgesamt 60-120 Tage andauernden Knochenkreislauf abzuschließen <sup>46</sup>. Die Rate an Knochenumsatz variiert je nach Knochentyp. Hierbei findet sich der höchste Umsatz in trabekulärem Knochen, wie Wirbelkörpern, und der niedrigste in kortikalem Knochen, etwa der Hüfte <sup>46,57</sup>.

Osteoblasten stammen von mesenchymalen Stammzellen ab <sup>60</sup> und besitzen histologisch betrachtet nur einen Zellkern, jedoch ein extensives Netzwerk an rauem endoplasmatischen Retikulum, welches für die Synthese des Knochenmatrixproteins, genannt Osteoid, verantwortlich ist <sup>46</sup>. Einige der Osteoblasten werden zu Osteozyten, welche in der Knochenmatrix verstreut liegen. Diese sind terminal differenzierte Zellen und stellen über 90 % aller adulten Knochenzellen dar. Osteozyten haben jedoch eine weitaus niedrigere Aktivität der Knochenbildung als Osteoblasten. Trotz ihrer verglichen mit Osteoblasten relativ niedrigen metabolischen Aktivität spielen Osteozyten eine zentrale Rolle in der Entstehung und Erhaltung der Knochenstruktur. Da die Knochenmatrix die Osteozyten voneinander isoliert, kommunizieren diese untereinander und mit anderen Knochenzellen über dendritische Zellfortsätze, welche innerhalb der lakunären Canaliculi verlaufen. Man geht davon aus, dass Osteozyten als mechanosensorische Zellen fungieren und über die lakunären Canaliculi Signale fortleiten können, welche für die Aufrechterhaltung von Knochenstruktur und -masse verantwortlich sind. So ist bereits seit Längerem bekannt, dass mechanischer Stress durch Körpergewichtszunahme die Osteoblastenaktivität steigert und die Abwesenheit von mechanischer Stimulation, beispielsweise bei längerfristiger Immobilisation, zu schwerem Knochenverlust führt <sup>57</sup>. Osteozyten detektieren Mikrorisse und

Mikrofrakturen durch ihre mechanosensorischen Fähigkeiten, welche die Rekrutierung von Osteoklasten-Vorläuferzellen zu der entsprechenden Knochenläsion, sowie die Osteoklasten-Differenzierung und Knochenresorption nach sich ziehen <sup>59</sup>.

Osteoklasten sind ausdifferenzierte Zellen aus dem Monozyten-Makrophagen-System und resorbieren als einzige Zellen die Knochenmatrix <sup>57,59</sup>. Sie sind in der Regel mehrkernig und besitzen einen apikalen sowie basolateralen Pol, welche sich beide sowohl morphologisch als auch in ihrer Funktion unterscheiden. Die Membran der basolateralen Seite ist der lokalen Umgebung der Osteoklasten zugewandt, besitzt Rezeptoren für Hormone und andere Botenstoffe und wirkt an regulatorischen Zellfunktionen mit. Dahingegen besitzt der apikale Pol der Osteoklasten eine fenestrierte Membran, die der Knochenmatrix zugewandt ist. Osteoklasten schaffen über die „Abriegelung“ dieses Areals eine „sealing zone“, eine extrazelluläre Mikroumgebung innerhalb derer der pH abgesenkt und potente Enzyme, wie die saure Phosphatase oder die Metalloproteinase, freigesetzt werden können, sodass letztendlich die Resorptionslakune entsteht <sup>57</sup>. Untersuchungen konnten zeigen, dass die Osteoklastogenese stark von zwei Zytokinen abhängt, das sogenannte RANKL (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand), auch bekannt als TRANCE (TNF-related activation-induced cytokine), und das M-CSF (monocyte-colony stimulating factor). Man geht davon aus, dass M-CSF entscheidend für die Proliferation der Osteoklastenvorläuferzellen ist, wohingegen RANKL direkt die Differenzierungsprozesse kontrolliert, indem es RANK (receptor activator of nuclear- $\kappa$ B) aktiviert <sup>57</sup>. Auch ist man inzwischen der Ansicht, dass Osteoblasten die Rekrutierung und die Aktivität der Osteoklasten über die Expression von RANKL und Osteoprotegerin (OPG) regulieren. RANKL stimuliert dabei die Osteoklastendifferenzierung und OPG bindet an RANKL zu dessen Inhibition, sodass die Osteoklastendifferenzierung verhindert wird <sup>58</sup>.

### 1.2.2 Knochenstoffwechselregulation

Die Knochenstoffwechselregulation erfolgt neben der direkten Interaktion zwischen Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten ebenfalls über parakrine Faktoren, wie Zytokine, Wachstumsfaktoren und Prostaglandine, sowie über endokrine Faktoren,

wie PTH, Vitamin D, Calcitonin, Wachstumshormone, Glukokortikoide, Sexualhormone und Schilddrüsenhormone<sup>46,61,57</sup>.

So fördern beispielsweise FGF 2, 9 und 18 (Fibroblast Growth Factors) als parakrine Faktoren sowohl die osteoblastische Proliferation als auch deren Differenzierung innerhalb des Knochens<sup>62</sup>. Eine andere Gruppe an Faktoren, die sogenannten IGF's (insulin-like growth factors) Typ I und II, stimulieren die präosteoblastische Proliferation, hemmen den Kollagenabbau und steigern die Proteinsynthese. Transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) und Bone morphogenetic proteins (BMPs) sind beide Mitglieder der TGF- $\beta$ -Familie und induzieren die Expression von Runx2 (Runt-related transcription factor) welcher für die Initiation der Osteoblastendifferenzierung notwendig ist. TGF- $\beta$ 1 ist zusätzlich in Kopplungsprozessen zwischen Knochenbildung und -abbau beteiligt, indem es die Migration von mesenchymalen Stammzellen zu den Resorptionsorten induziert. TGF's scheinen ebenfalls die Synthese der alkalischen Phosphatase zu stimulieren, sowie mit der Kollagen Typ 1 Synthese assoziiert zu sein. Platelet derived growth factor (PDGF), welches in der Knochenmatrix zu finden ist, stimuliert Osteoprogenitorzellen und die Proteinsynthese. Sowohl Osteoblasten als auch Osteoklasten reagieren auf verschiedene Prostaglandine, welche lokal über G-Protein gekoppelte Rezeptoren wirken. Die exakte Rolle der Prostaglandine im Knochenzyklus ist jedoch bisher weitestgehend unklar. Zytokine wie IL-1, IL-6, IL-17 und TNF- $\alpha$  stimulieren die Osteoklastogenese, wohingegen andere Zytokine wie IL-4, IL-10, IL-13 und IFN- $\gamma$  die Osteoklastenbildung inhibieren<sup>46,61,57</sup>. Des Weiteren können aktivierte T-Zellen ihre Oberflächenexpression von RANKL steigern und somit die Osteoklastendifferenzierung und -aktivität beeinflussen. Im Gegensatz dazu unterdrücken ruhende T-Zellen die Osteoklastogenese über Zell-Zell-Vermittlung. RANKL wird ebenfalls auf Memory-T-Zellen exprimiert, nicht jedoch auf naiven T-Zellen. Die physiologische Bedeutung dieser unterschiedlichen Expression ist jedoch noch nicht verstanden<sup>57</sup>. T-Zellen können zusätzlich mit Osteoblasten direkt in Interaktion treten oder über Wechselwirkung mit dendritischen Zellen und B-Zellen den Knochenumsatz beeinflussen<sup>57</sup>.

Das Hormon Östrogen hemmt als endokriner Faktor über den Östrogenrezeptor- $\alpha$  die Knochenresorption, indem es die Osteoklastenanzahl sowie -aktivität vermindert und

die Osteoklastenapoptose fördert. Östrogen inhibiert zusätzlich die Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten, um den Knochenaufbau aufrecht zu erhalten und das Knochen-Remodeling zu limitieren<sup>61</sup>. Postmenopausale Osteoporose ist durch eine Entkopplung des Knochenkreislaufs gekennzeichnet, welche mit einer erhöhten osteoklastischen Knochenresorption im Vergleich zur Knochenbildung einhergeht und damit zu einem Netto-Knochenverlust führt. Das Enzym Aromatase wandelt Androgene in Östrogene um und diese adrenalen Steroidhormone sind bei postmenopausalen Frauen die einzige Östrogenquelle. Aus diesem Grunde sind Frauen mit therapeutischem Aromatase-Inhibitor oder mit einer reduzierten Aromatase-Aktivität einem besonderen Osteoporoserisiko ausgesetzt. In ähnlicher Weise spielt die Aromatase eine wichtige Rolle bezüglich der Knochenmasse bei Männern. Es konnte gezeigt werden, dass die Östrogenlevel weitaus ausschlaggebender als die Androgenlevel für die Knochenmasse der alternden männlichen Population sind. Wie auch Östrogene fördern Androgene die Netto-Knochenbildung. Niedrige Androgenlevel bei Männern führen zu einer erhöhten Rate an Remodeling, was wohl auch darauf beruht, dass weniger Östrogen aus Testosteron gebildet wird. Östrogen- oder Androgenmangel führen demzufolge beide zu einem erhöhten Knochenremodeling, wobei der Knochenabbau überwiegt<sup>46,61</sup>. Ein weiterer endokriner Regulator sind Glukokortikoide. Diese inhibieren die Osteoblastendifferenzierung und deren Funktion. Des Weiteren erhöhen sie die Osteoblastenapoptose sowie die osteoklastische Knochenresorption, indem sie die osteoblastische OPG-Expression erniedrigen und die osteoblastische RANKL-Expression sowie die osteoklastische RANK-Expression erhöhen. In physiologischen Konzentrationen üben Glukokortikoide dennoch einen anabolen Effekt auf den Knochenstoffwechsel aus, wohingegen unphysiologisch hohe Konzentrationen eine Osteoporose auslösen können<sup>61</sup>. Das Wachstumshormon GH induziert die IGF-I-Expression, was zu einem erhöhten Knochen-Turnover führt, indem sowohl die Osteoblastenproliferation, als auch die osteoklastische Knochenresorption stimuliert wird<sup>46,61</sup>. Nichtsdestotrotz dominiert der osteoblastische Knochenaufbau, was zu einem leichten Netto-Zuwachs der Knochenmasse führt. Im Gegensatz dazu kommt es bei einem GH-Mangel zu einer Dominanz der Knochenresorption, die dann schlussendlich zu Osteoporose führt<sup>61</sup>. Auch sind die follikulären Schilddrüsenhormone Triiodthyronin und Thyroxin von entscheidender Bedeutung im

Knochenstoffwechsel. Schilddrüsenhormone stimulieren direkt die Osteoblastendifferenzierung sowie die Knochenmineralisierung, jedoch ist noch immer unklar, ob Schilddrüsenhormone auch direkt mit Osteoklasten interagieren. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen führt zu einer zeitlichen Verlängerung des Knochenkreislaufs mit einem erniedrigten Knochen-Turnover und einer erhöhten Knochenmasse. Im Gegensatz dazu erhöht Hyperthyreose den Knochen-Turnover, vermindert die zeitliche Dauer des Knochenkreislaufs und führt zu einer Entkopplung der osteoblastischen von der osteoklastischen Aktivität, was zu einem Knochenverlust von 10 % pro Remodeling-Cycle führt. Thyreotoxikose ist eine bekannte Ursache sekundärer Osteoporose <sup>61</sup>. Calcitonin wird in den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse synthetisiert und ist ein effektiver Inhibitor der Knochenresorption. Der genaue Wirkmechanismus von Calcitonin ist bisher noch nicht abschließend geklärt. In pharmakologischen Konzentrationen inhibiert Calcitonin die Knochenresorption über den Calcitoninrezeptor von Osteoklasten und reduziert auf diese Weise die Osteoklastenzahl, deren sekretorische Aktivität sowie deren Ausbildung eines Faltsaums der Zellmembran. In physiologischen Konzentrationen inhibiert Calcitonin zudem die Wirkung von Sphingosin-1-Phosphat, welches den Knochenaufbau mit dem Knochenabbau koppelt <sup>46,61</sup>. Parathormon, ein Nebenschilddrüsenhormon, kann gegenläufige Effekte auf das Knochenremodeling haben, was von der Expositionsdauer abhängt. Kontinuierliche PTH-Exposition stimuliert die Knochenresorption und besitzt eine Schlüsselposition in der Kalziumhomöostase des Körpers. Jedoch kann eine verlängerte PTH-Exposition, wie zum Beispiel bei Hyperparathyreoidismus, zu Hyperkalzämie, Knochenverlust und erhöhtem Frakturrisiko führen. Kontinuierliches PTH induziert trabekulären und insbesondere kortikalen Knochenverlust. Diese katabolen Effekte basieren auf der Modulation des OPG/RANKL-Signalwegs durch PTH. Im Gegensatz dazu steht eine intermittierende Exposition von PTH, was als anabole Therapie bei Osteoporose eingesetzt werden kann. Intermittierende PTH-Rezeptorstimulation fördert den Knochenaufbau durch die Modulation des sogenannten Wnt-Signalwegs und resultiert in einer erhöhten Osteoblastogenese <sup>61</sup>. Des Weiteren ist PTH ein wichtiger Faktor in der Umwandlung von Calcidiol zu Calcitriol, da es der hauptsächliche Stimulator der renalen 1- $\alpha$  Hydroxylase-Aktivität ist <sup>46</sup>. Vitamin D wiederum reguliert die intestinale Calcium- und Phosphat-Absorption, welche für die Knochenmineralisation notwendig

sind. Die genauen physiologische Funktion von 1,25(OH)<sub>2</sub>Vitamin D im Knochenkreislauf ist jedoch noch unsicher, wobei die aktuelle Studienlage Hinweise dafür liefert, dass Vitamin D auch direkt am Knochen wirkt <sup>61</sup>.

Kommt es zu einer Dysregulation des Knochenstoffwechsels, einem Ungleichgewicht zwischen Knochenauf- und -abbau, so kann dies beispielsweise zu Osteoporose führen <sup>63</sup>. Osteoporose ist eine weit verbreitete, heterogene Skeletterkrankung, welche sich in einer reduzierten Knochenmineraldichte, verminderter Knochenfestigkeit und einem erhöhten Frakturrisiko äußert. Die Prävalenz variiert je nach Region und Geschlecht, wobei Osteoporose besonders häufig postmenopausale Frauen betrifft. Während dies zu erhöhten Screening- und Präventionsmaßnahmen bei Frauen führte, ist Osteoporose unter Männern immer noch ein unterbewertetes und unterbehandeltes Problem <sup>64</sup>. DXA (dual-energy x-ray absorptiometry) stellt die Goldstandard-Methode zur Messung der Bone Mineral Density (BMD) dar. Osteoporose wird auf der Basis ebendieser Knochenmineraldichtemessung definiert <sup>65</sup>. Gemäß den WHO Kriterien ist Osteoporose als ein Zustand definiert, bei dem der BMD-Wert 2,5 Standardabweichungen oder mehr unter dem durchschnittlichen Wert junger, gesunder Frauen liegt (t-score von 2,5 SD) <sup>66</sup>. Es gibt jedoch zwei Formen der Osteoporose, welche sich darin unterscheiden, ob es eine primäre Erkrankung oder eine sekundäre Folge anderer medizinischer Umstände oder Therapien ist. Primäre Osteoporose kann wiederum in drei verschiedene Subtypen unterteilt werden: idiopathische juvenile Osteoporose, idiopathische Osteoporose im jungen Erwachsenenalter und die Involutionsosteoporose <sup>46</sup>. Bei der Involutionsosteoporose lassen sich wiederum zwei Formen, Typ I und Typ II, unterscheiden. Typ I betrifft in der Regel postmenopausale Frauen im Alter zwischen 50 und 75 Jahren und ist durch einen zwei- bis dreimal so großen Verlust trabekulären Knochens im Vergleich zu alters-gematchten Kontroll-Personen gekennzeichnet. Typ I Osteoporose wird im Allgemeinen vor allem mit Wirbelfrakturen und Frakturen des distalen Unterarms in Verbindung gebracht, welche durch ein Osteoklasten-vermitteltes Knochendefizit sowie einen zwei bis dreimal so hohen Verlust an trabekulärem Knochen gekennzeichnet sind. Die altersbedingte Osteoporose vom Typ II hingegen betrifft sowohl trabekulären als auch kortikalen Knochen gleichermaßen und tritt sowohl bei Männern als auch Frauen ab circa dem 70. Lebensjahr auf. Typ II Osteoporose ist mit einem progressiven Verlust an Osteoblastenaktivität und verminderter

Kalziumabsorption assoziiert. Frakturen der Hüfte und der Wirbel sind besonders häufig <sup>46</sup>.

### **1.2.3 Zusammenhang zwischen Entzündung und Knochenstoffwechsel**

Der Stoffwechsel des Knochens als dynamisches Gewebe wird von einer Vielzahl an Faktoren beeinflusst. So wirken sich beispielsweise Lebensalter, Körpergewicht, Umweltfaktoren und chronische Entzündung auf den Knochen aus. Systemische Inflammation aufgrund von Alterung, Insulinresistenz, metabolischem Syndrom, Diabetes Mellitus, chronisch-entzündlichen Erkrankungen oder einem Mangel an Sexualhormonen (siehe Abschnitt 1.2.2, Knochenstoffwechselregulation) scheint den körperlichen Stoffwechsel in ein Ungleichgewicht zu bringen, welche zu Knochenverlust führen kann. Die Hochregulation der inflammatorischen Antwort, welche im steigenden Alter durch die Erhöhung der hauptinflammatorischen Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  hervorgerufen wird, wird als „Inflammaging“ betitelt. Diese Veränderung ist vor allem reduzierten gonadalen Hormonlevels und der Alterung an sich geschuldet, welche beide zu der charakteristischen Erhöhung kataboler Zytokine führen, die bei älteren Personen gezeigt werden konnten <sup>66</sup>. Der molekulare Mechanismus von TNF- $\alpha$  in der Knochenresorption ist vor allem eine Konsequenz seiner Fähigkeit NF- $\kappa$ B, den nukleären Transkriptionsfaktor  $\kappa$ -B, aktivieren zu können. Dieser Signalweg ist ein starker Mediator der RANKL-induzierten Signaltransduktion, welcher die Osteoklastenbildung potent erhöhen kann. Tatsächlich ist RANKL ein Mitglied der TNF-Zytokinfamilie, spielt eine entscheidende Rolle in der Differenzierung von Osteoklastenvorläufern zu aktivierten Osteoklasten und wird während der inflammatorischen Antwort hochreguliert. Dass die inflammatorische Antwort selbst die Knochengesundheit maßgeblich gefährden kann, wurde unter anderem dadurch gezeigt, dass chronisch-entzündliche Erkrankungen wie zum Beispiel Morbus Crohn oder rheumatoide Arthritis mit einer erniedrigten Knochenmineraldichte, Osteoporose und gehäuften Fragilitätsfrakturen einhergehen <sup>66</sup>. Der multifaktorielle Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung, wie sie auch bei Psoriasis vulgaris vorliegt, konnte bereits an Tiermodellen, aber auch bei einer Vielzahl an entzündlichen Erkrankungen wie Asthma oder COPD, renalen Erkrankungen wie Nephritis und Vaskulitis, rheumatoider Arthritis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis

ulcerosa oder Zöliakie gezeigt werden. Auch weiß man inzwischen, dass bereits niedrige Level inflammatorischer Aktivität einen Einfluss auf den Knochenumbau haben und das Frakturrisiko erhöhen<sup>55</sup>. Proinflammatorische Zytokine können die Osteoklastogenese stimulieren. Dies zeigt sich am besten am Beispiel von TNF- $\alpha$ , welches die RANKL-Expression von Osteoblasten beeinflussen kann. RANKL wiederum kann Osteoklastendifferenzierung induzieren und die Knochenresorptionsaktivität stimulieren<sup>55,67</sup>. Bei Entzündung können jedoch nicht nur Osteoblasten, sondern auch eine Reihe inflammatorischer Zellen RANKL generieren. Diese Zellen schließen Lymphozyten und Fibroblasten ein. Diese Expression von RANKL durch nicht-osteoblastische Zellen führt also zu einem direkten osteoklastogenem Signal, unabhängig von Osteoblasten. Seit der Entdeckung des OPG/RANKL-Systems wurde zudem eine Vielzahl an Zytokinen entdeckt, wie zum Beispiel IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11 und IL-17, welche dieses System ebenfalls beeinflussen und stimulatorisch auf die Osteoklastogenese wirken<sup>55</sup>. Zudem führt IL-17 über eine Inhibition des Wnt-Signalwegs zu verminderter Osteoblastendifferenzierung und -aktivität, was in reduzierter Knochenneubildung resultiert<sup>68</sup>. Wie bereits erwähnt sind TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  und IL-17 maßgeblich an der Pathogenese der Psoriasis vulgaris beteiligt<sup>56</sup>.

Eine weitere Ursache des veränderten Knochenstoffwechsels bei Entzündung vermutet man in inflammatorisch bedingten Veränderungen des Hormonhaushaltes. Zum einen nimmt chronische Entzündung Einfluss auf die Regelkreisläufe der Sexualhormone, was wiederum zu Hypogonadismus sowohl bei Männern als auch Frauen führen kann<sup>55</sup>. Dieser Mangel an Sexualhormonen hat ein erhöhtes Knochenremodeling zur Folge, wobei der Knochenabbau überwiegt<sup>46,61</sup> (siehe Abschnitt 1.2.2, Knochenstoffwechselregulation). Zum anderen beeinflusst Entzündung die Sekretion und Wirkung von PTH, was zu erhöhter Knochenresorption führen kann. Ein weiterer Einfluss auf den Knochenstoffwechsel besteht darin, dass Entzündung die lokale Wirkung von körpereigenen Glukokortikoiden auf Knochenzellen stark beeinflussen kann und es somit über eine Veränderung der Glukokortikoid-Signalwege zu einer Entkopplung zwischen Knochenauf- und -abbau kommt. Es ist inzwischen bekannt, dass aufgrund der intrazellulären Verstoffwechslung der Hormone die systemischen Levels an aktiven Glukokortikoiden stark von denjenigen im Gewebe abweichen können. Die wichtigsten

Enzyme für die Metabolisierung von Glukokortikoiden sind 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen. Diese Enzyme sind unter anderem in Osteoblasten vorhanden und konvertieren inaktive Glukokortikoide in ihre aktive Form. Hardy et al. <sup>55</sup> konnten zeigen, dass proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  oder IL-1 $\beta$  die Expression und Aktivität dieser Enzyme in Osteoblasten stark induzieren können. Auf diese Weise kommt es durch Inhibition der Osteoblastendifferenzierung zu vermindertem Knochenaufbau, aufgrund einer erhöhten RANKL-Expression und verminderten OPG-Expression in Osteoblasten jedoch auch zu einem erhöhten Knochenabbau <sup>61</sup>.

Ein weiterer Einfluss auf den Knochenstoffwechsel könnte darin liegen, dass chronisch-entzündliche Erkrankungen oft mit reduzierter Mobilität einhergehen. Diese Reduktion an Aktivität kann ebenfalls zu Knochenverlust führen, da eine geringere mechanische Stimulation des Knochens erfolgt <sup>55</sup>. Der Knochenstoffwechsel ist zudem sehr anfällig bezüglich des Ernährungsstatus. Die meisten chronisch-entzündlichen Erkrankungen sind mit einer katabolen Stoffwechselsituation verknüpft, was zu einem Verlust an Körpermasse und damit zu einer Verminderung an Knochenformation führt <sup>55</sup>. Mechanische Belastung stimuliert Knochenbildung, indem die Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten vermindert und deren Proliferation und Differenzierung über den Wnt/b-catenin Signalweg stimuliert werden <sup>58</sup>. Bekannterweise korrelieren Körpergewicht und BMI (Body Mass Index) positiv mit der Knochendichte oder Knochenmasse, ein niedriges Körpergewicht oder BMI stellen hingegen einen Risikofaktor für niedrige Knochenmasse beim Menschen dar <sup>58</sup>. Die wachsende Datenmenge spricht jedoch dafür, dass Adipositas trotz seiner positiven Effekte durch mechanische Belastung mittels erhöhten Körpergewichtes schädlich für die Knochengesundheit sein kann. Die verminderte Knochenmasse bei Adipositas könnte durch die hochregulierte Produktion an proinflammatorischen Zytokinen, der exzessiven Leptinsekretion, der reduzierten Adiponektin-Produktion und der reduzierten Calciumabsorption durch eine hohe Fettaufnahme entstehen <sup>58</sup>. Es scheint also einen „U-förmigen“ Zusammenhang zwischen BMI und Frakturrisiko zu geben: je höher der BMI, desto niedriger ist der schützende Effekt auf den Knochen. Insbesondere ist abdominale/viszerale Fettleibigkeit mit einer niedrigen BMD assoziiert <sup>66</sup>.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Entzündung auf verschiedenen Wegen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel nimmt. Dies geschieht anhand der direkten Wirkung proinflammatorischer Zytokine, aber auch indirekt über die Modifikation der Hormonsysteme, verändertes Körpergewicht, verringerte Mobilität und andere Komorbiditäten der entzündlichen Erkrankung selbst.

## 2 Fragestellung

Die chronisch-entzündliche Hauterkrankung Psoriasis vulgaris geht mit verdickten, erythematös-schuppigen Plaques, systemischer Inflammation<sup>1,2</sup> und einer Vielzahl an Komorbiditäten einher. So zeigen sich erhöhte Prävalenzen bezüglich Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes Mellitus, Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Uveitis und psychiatrischen sowie psychologischen Störungen unter Psoriasis Patienten<sup>69</sup>. Des Weiteren steht eine mögliche Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch Psoriasis vulgaris aktuell zur wissenschaftlichen Diskussion. So sind TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  und IL-17 Zytokine, welche dafür bekannt sind den Knochenstoffwechsel zu beeinflussen, zentrale Schlüssel-moleküle in der Pathogenese der Psoriasis<sup>56</sup>. Dennoch liefert die aktuelle Datenlage bisher kontroverse Ergebnisse bezüglich des Knochenstoffwechsels und des Osteoporoserisikos von Psoriasis-Patienten. Aus diesem Grund wurden in der hier vorliegenden Studie zwei Serummarker des Knochenstoffwechsels, das n-terminale Propeptid des Typ 1 Prokollagens (P1NP) sowie das c-terminale Telopeptid des Typ 1 Kollagens (CTX-I) anhand von 42 Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu 40 gesunden Kontroll-Personen analysiert. Dabei wurden P1NP (Knochenaufbaumarker<sup>70</sup>) und CTX-I (Knochenabbaumarker<sup>46</sup>) Serumlevel in Zusammenhang mit Geschlecht und Körpergewicht im Vergleich zu gesunden, BMI-, alters- und geschlechts-gematchten Kontroll-Personen untersucht. Des Weiteren wurden Veränderungen der Knochenstoffwechselmarker in Bezug auf systemische anti-psoriatische Therapie, Erkrankungsdauer, Erkrankungsschwere sowie Entzündungsparameter untersucht. Da Psoriasis-Patienten unter anderem aufgrund hoher Raten an Tabakkonsum<sup>54</sup> sowie geringer sportlicher Aktivität<sup>71</sup> Risikofaktoren für reduzierte Knochendichte aufweisen, erfolgte zusätzlich eine Analyse der Knochenstoffwechselmarker in entsprechenden Unter-Kohorten.

### 3 Materialien und Methoden

#### 3.1 Klinische Methoden

##### 3.1.1 Patientenselektion und Studiendesign

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität Leipzig (Ethikvotum Nummer 332/13-ff; 161/18-ek) erfolgte die Rekrutierung der Patienten, die Datenerhebung sowie die Probengewinnung an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Leipzig. Es wurden 42 Patienten (27 Männer und 15 Frauen) im Alter von  $44 \pm 10$  Jahren (21 - 58 Jahre) mit diagnostisch gesicherter Psoriasis vulgaris sowie 40 Kontroll-Personen (20 Frauen und 20 Männer) im Alter von  $40 \pm 10$  Jahren (23 – 60 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die ambulante Psoriasis-Sprechstunde, die klinische Forschungseinheit sowie die Station HAU-2 (konservativer Bereich) der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Leipzig.

Die Kontroll-Seren wurden von der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Blüher (Ethikvotum Nummer 159-12-21052012) nach schriftlichem Einverständnis gewonnen und freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Die Kontroll-Personen sind nach Geschlecht, Alter und BMI bezüglich der Patienten gematcht. Der Body Mass Index berechnet sich anhand der Division des Körpergewichts in Kilogramm durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) und ermöglicht es, eine Einteilung in „Untergewicht“ ( $< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), „Normalgewicht“ (18,5 bis  $25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), „Übergewicht“ ( $> 25,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) und „Adipositas“ ( $> 30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) vorzunehmen<sup>72</sup>.

##### 3.1.2 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten zwischen 18 und 55 Jahren (weiblich) / 60 Jahren (männlich) mit gesicherter Psoriasis vulgaris und ohne diagnostizierten Diabetes mellitus oder akute Infektion eingeschlossen. Bei Systemtherapie im Jahr vor Studieneinschluss musste ein PASI  $> 7$  vorliegen, um an der Studie teilnehmen zu können. Eine unterschriebene Einverständniserklärung sowie Datenschutzerklärung stellten ebenfalls Voraussetzungen für die Studienteilnahme dar.

Die Patienten erhielten eine schriftliche Patienteninformation über Fragestellung, Studienablauf, sowie Ein- und Ausschlusskriterien. Nach dem Aufklärungsgespräch mit der Prüffärztin konnten sich die Patienten zu einer Teilnahme entscheiden und dies schriftlich bestätigen. Außerdem musste bei Studienteilnahme anhand der Einwilligungserklärung zur wissenschaftlichen Verwendung von Blutproben und personenbezogenen Daten bestimmt werden, ob die Patientendaten und die gewonnenen Blutproben für andere Studien verwendet werden dürfen und bestätigen, davon in Kenntnis gesetzt worden zu sein, dass die Daten anonymisiert gespeichert werden und die Teilnahme unentgeltlich erfolgt. Weiterhin wurden die Patienten informiert, dass sie weder Bevor- noch Benachteiligung durch eine Teilnahme oder Ablehnung der Studie erfahren würden und ihre Entscheidung jederzeit widerrufen dürfen.

### 3.1.3 Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahre
- Alter weiblich > 55 Jahre
- Alter männlich > 60 Jahre
- Diabetes mellitus
- Systemtherapie im Jahr vor Studieneinschluss mit aktuellem PASI < 7
- Patienten mit akuter Infektion
- Schwangerschaft
- Ablehnung der Untersuchung durch den Patienten

### 3.1.4 Kohortencharakterisierung

	Kontrollprobanden	Psoriasis-Patienten	p-Wert
<b>Geschlecht (n = 82)</b>			
männlich	20	27	
weiblich	20	15	
<b>Alter (Mittelwert in Jahren)</b>			
gesamt (n = 82)	40,4 ± 9,7	44,6 ± 10,6	0,0138 *
männlich (n = 47)	43,0 ± 11,7	47,4 ± 8,4	0,1101
weiblich (n = 35)	37,9 ± 6,1	39,4 ± 12,4	0,6625
BMI ≤ 25 (n = 37)	39,05 ± 11,32	45,28 ± 12,81	0,1257
BMI > 25 (n = 45)	41,76 ± 8,252	44,00 ± 8,866	0,3878
männlich, BMI ≤ 25 (n = 22)	40,56 ± 15,88	51,23 ± 6,327	0,0395 *
männlich, BMI > 25 (n = 25)	45,09 ± 7,892	43,86 ± 8,699	0,7772
weiblich, BMI ≤ 25 (n = 15)	37,7 ± 5,272	29,80 ± 12,74	0,0686
weiblich, BMI > 25 (n = 20)	38,1 ± 7,325	44,2 ± 9,566	0,1268
<b>BMI (Mittelwert in kg/m<sup>2</sup>)</b>			
gesamt (n = 82)	26,6 ± 4,2	26,3 ± 5,2	0,6627
männlich (n = 47)	26,7 ± 3,9	25,1 ± 5,4	0,2682
weiblich (n = 35)	26,5 ± 4,5	28,6 ± 4,3	0,4530
BMI ≤ 25 (n = 37)	22,38 ± 1,525	21,29 ± 2,756	0,1429
BMI > 25 (n = 45)	30,4 ± 1,309	30,27 ± 3,034	0,3434
männlich, BMI ≤ 25 (n = 22)	22,77 ± 1,673	20,26 ± 2,518	0,0170 *
männlich, BMI > 25 (n = 25)	29,95 ± 1,615	29,63 ± 2,631	0,7220
weiblich, BMI ≤ 25 (n = 15)	22,04 ± 1,373	23,98 ± 0,8871	0,0137 *
weiblich, BMI > 25 (n = 20)	30,9 ± 0,6236	30,83 ± 3,341	0,1173

**Tabelle 2 Kohortencharakterisierung nach Geschlecht, Alter und BMI.** Angabe des Mittelwerts ± Standardabweichung. \*p ≤ 0,05

Wie in Tabelle 2 beschrieben, setzt sich die Patienten-Kohorte aus 42 Personen und die Kontroll-Kohorte aus 40 Personen zusammen. Drei Personen der Patienten-Kohorte wiesen eine diagnostizierte Psoriasis-Arthritis auf. In den geschlechterspezifischen Kohorten besteht weder zwischen der männlichen Kontroll-Kohorte (n = 20) und der männlichen Psoriasis-Kohorte (n = 27), noch zwischen der weiblichen Kontroll-Kohorte (n = 20) und der weiblichen Psoriasis-Kohorte (n = 15) bezüglich des BMIs oder des Alters ein signifikanter Unterschied. Auch in den BMI-spezifischen Kohorten zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des BMIs oder des Alters zwischen der Patienten-Kohorte mit einem BMI ≤ 25 und der Kontroll-

## Materialien und Methoden

---

Kohorte mit einem BMI  $\leq 25$  (normalgewichtig <sup>72</sup>), noch bei entsprechenden Gruppen mit einem BMI  $> 25$  (übergewichtig <sup>72</sup>).

Bei entsprechend weiterer Unterteilung nach BMI und Geschlecht zeigt sich in der Unter-Kohorte männlicher und weiblicher Personen mit BMI  $> 25$  weder bezüglich des Alters noch des BMIs ein signifikanter Unterschied. In der Kohorte weiblicher Personen mit BMI  $\leq 25$  liegt jedoch ein signifikanter Unterschied bezüglich des BMIs vor und in entsprechender Unter-Kohorte männlicher Personen mit BMI  $\leq 25$  liegt ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters und des BMIs vor. Des Weiteren zeigt die Gesamtkohorte ohne geschlechterspezifische Aufteilung einen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters, nicht jedoch bezüglich des BMIs.

<b>Therapie-Art</b>	<b>Anzahl (n=42)</b>
Keine Therapie	5
Nur topische Therapie	18
Nur Licht-Therapie	0
Nur systemische Therapie	1
Topische und Licht-Therapie	3
Topische und systemische Therapie	10
Systemische und Licht-Therapie	0
Topische und systemische und Licht-Therapie	5

**Tabelle 3: Patientencharakterisierung nach Therapie-Art zur Zeit des Studieneinschlusses.**

Vitamin D3 Analoga	5
Dithranol	7
Kombination Vitamin D3 Analogon/Kortikosteroid	10
Salicylsäure	1
Therapie-Art nicht erfasst	17
<b>Licht-Therapie</b>	<b>8</b>
UVB	3
PUVA	2
Therapie-Art nicht erfasst	3

<b>Systemische Therapie</b>	16
Glukokortikoid	1
Fumarsäuredimethylester	3
Acitretin	2
Ustekinumab	2
Etanercept	1
Methotrexat	2
Therapie-Art nicht erfasst	5

**Tabelle 4: Patientencharakterisierung nach Wirkstoffen der jeweiligen Therapie-Art.**

Die Patienten-Kohorte (n = 42) wies folgende Psoriasis-Therapien zur Zeit des Studieneinschlusses auf (siehe Tabelle 3): ausschließlich topische Therapie (n = 18), ausschließlich systemische Therapie (n = 1), topische und Licht-Therapie (n = 3), topische und systemische Therapie (n = 10), topische und systemische sowie Licht-Therapie (n = 5) und keine Therapie (n = 5). Innerhalb der Patienten-Kohorte kamen als topische Wirkstoffe Glukokortikoide (n = 13), Vitamin D3 Analoga (n = 5), Dithranol (n = 7), Kombinationen von Vitamin D3 Analogon und topischem Glukokortikoid (n = 10) und Salicylsäure (n = 1) vor. Eine Mehrfachnennung von aktuellen topischen Therapien war möglich. Bei 17 der 39 Patienten mit topischer Therapie wurde der Wirkstoff nicht erfasst. Als Lichttherapien kamen UVB (n = 3) und PUVA (n = 2) Behandlungen vor. Bei 3 der 9 Patienten mit Phototherapie wurde die Art der Behandlung nicht erfasst. An Wirkstoffen der systemischen Psoriasis-Therapie kamen Glukokortikoide p.o. (n = 1), Fumarsäuredimethylester p.o. (n = 3), Acitretin p.o. (n = 2), Methotrexat s.c./i.m./i.v. (n = 2) sowie Ustekinumab s.c. (n = 2) und Etanercept s.c. (n = 1) in der Patienten-Kohorte vor. Bei 5 der 16 Patienten mit systemischer Therapie wurde der Wirkstoff nicht erfasst (siehe Tabelle 4). Patienten mit einer Systemtherapie im Jahr vor Studieneinschluss wurden nur bei einem PASI > 7 in die Studie eingeschlossen.

### 3.1.5 Studienablauf

Nach erfolgreichem Studieneinschluss und Aufklärungsgespräch mit der Prüffärztin erfolgte durch die Doktorandin die Datenerhebung anhand eines standardisierten Fragebogens, die Bestimmung des Taillen- sowie Hüftumfangs, die Bestimmung des PASI-, BGA- und BSA-Scores, sowie die Entnahme zweier 9-ml-Serum-Monovetten

Blut. Das Blut wurde anschließend bei einer relativen Zentrifugalbeschleunigung von 3200 x g für 10 Minuten abzentrifugiert und das Serum bei -80 Grad Celsius gelagert. Das Serum sollte im späteren Studienverlauf hinsichtlich der Knochenstoffwechselfmarker P1NP und CTX-I quantitativ mittels ELISA, einem enzymgekoppelten Immunadsorptionstest, untersucht und mit Kontroll-Seren bezüglich dieser Parameter verglichen werden. Des Weiteren wurde die Gesamtleukozytenzahl im Blut über das klinische Routinelabor zu entsprechendem Datum erhoben und gesammelt. Bei Patienten die zu gleichem Zeitpunkt kein Routinelabor erhalten hatten, wurden die Laborergebnisse von maximal zwei Wochen Vorlaufzeit einbezogen. Routinelaborergebnisse nach Studieneinschluss wurden nicht verwendet, um aufgrund von neu begonnenen Therapien veränderte Laborwerte ausschließen zu können.

### 3.1.6 Fragebogen

Der erste Teil des Fragebogens diente der Ermittlung allgemeinanamnestischer Angaben. Neben Alter und Geschlecht, welche entscheidende Einflussfaktoren bezüglich des Knochenstoffwechsels sind <sup>73,74,75,76</sup> wurden auch Körpergewicht sowie Körpergröße erfragt, um eine spätere Berechnung des BMI zu ermöglichen. Da der BMI ebenfalls die Knochenqualität beeinflusst <sup>77,78</sup>, sollte somit ein BMI-gematchter Vergleich mit Kontroll-Personen ermöglicht werden. Des Weiteren wurden in dem ersten Teil des Fragebogens relevante Informationen bezüglich der Knochenqualität abgefragt. So wurden Veränderungen der Körpergröße im Sinne einer Verminderung, sowie atraumatische Frakturen erfragt, um Hinweise auf eine möglicherweise bereits vorhandene Osteoporose zu erhalten. Auch wurden traumatische Knochenfrakturen, aktiver oder inaktiver Lebensstil sowie bereits diagnostizierte Erkrankungen erfragt und dokumentiert. Im psoriasispezifischen Teil des Fragebogens wurde die Art der Psoriasis vermerkt (vulgaris/palmoplantaris/pustulosa) und der erhobene PASI-, BSA- und PGA-Score eingetragen (siehe Abschnitt 1.1.3, Klassifikation). Der in unserer Studie verwendete statische PGA beinhaltete eine 5-Punkte Skala: 0 = keine, 1 = minimale, 2 = milde, 3 = moderate, 4 = schwere, 5 = sehr schwere Ausprägung <sup>17</sup>. Die Scores sollten in der späteren Analyse eine Aussage über den Zusammenhang zwischen klinischer Ausprägung der Psoriasis und veränderten

Knochenstoffwechsellmarkern ermöglichen. Aus diesem Grund wurde auch das Jahr der Erstdiagnose und die Anzahl klinisch-stationärer Aufenthalte im Rahmen der Erkrankung als zusätzliche Orientierung für Krankheitsdauer sowie -schwere erfasst. Des Weiteren wurde dokumentiert, ob eine mittelschwere bis schwere Psoriasis (PASI > 10) <sup>79</sup> seit über zehn Jahren vorliegt. Lokalisation der Hauptmanifestation der Psoriasis, Nagelbeteiligung, Gelenk- sowie Knochenschmerzen und Verdacht oder gesicherte Diagnose einer Psoriasis-Arthritis wurden ebenfalls schriftlich festgehalten. Im therapiespezifischen Teil des Fragebogens wurde die topische und systemische Therapie sowie die Licht-Therapie der Psoriasis abgefragt und weitere Medikation aufgrund anderer Erkrankungen dokumentiert. Der Fragebogen unserer Studie (siehe Abschnitt 10, Anlagen) entwickelte sich aus der ADIPOKINE-Studie, die bereits zuvor am Universitätsklinikum Leipzig durchgeführt wurde und sich mit der Bedeutung des Fettgewebes, insbesondere der Adipokine, im Zusammenhang mit adipositasassoziierten Verstärkung psoriatischer Hautentzündungen beschäftigte <sup>80,81</sup>. Der Fragebogen wurde bezüglich Psoriasis-relevanter Informationen beibehalten und entsprechend der Fragestellung zu Knochenqualität erweitert.

### 3.2 Labormethoden

Der Kollagen Typ 1-Aufbaumarker P1NP (Procollagen I N-Terminal Propeptide) und der Kollagen Typ 1-Abbaumarker CTX-I (Cross Linked C-Telopeptide of Type I Collagen) wurden mittels ELISA im Serum nach Herstellerangaben bestimmt (Abbexa Ltd, Cambridge, UK). Die Absorptionsmessung erfolgte am Synergy<sup>TM</sup> HT ELISA-Reader (BioTek Instruments GmbH, Bad Friedrichshall, DE). Unter Berücksichtigung des Nullwertes und der Verdünnung wurden im Bezug zur jeweiligen Standardkurve die Werte in pg/ml ermittelt.

### 3.3 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde das Program GraphPad Prism 6, Version 6.01 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, US) sowie Microsoft Excel, Version 1908 (Microsoft Corporations, Redmond, US) verwendet. Zunächst erfolgte die Überprüfung auf Normalverteilung der Variablen innerhalb der jeweiligen Kohorte

anhand des D'Agostino & Pearson omnibus normality test bei einer Anzahl > 8 Werten. Bei einer Anzahl < 8 Werten fand der Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors-Test Anwendung. Anschließend wurde zur statistischen Analyse bei Normalverteilung der ungepaarte t-Test (unpaired t-test) angewendet, wohingegen bei Nicht-Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz kam. Für Korrelationsanalysen fand die Pearson-Korrelation bei Normalverteilung und die Spearman-Korrelation bei Nicht-Normalverteilung Anwendung. Als statistisch signifikant wurden hierbei p-Werte  $\leq 0,05$  definiert. Eine Kennzeichnung der Signifikanzabstufungen erfolgte als \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$  und \*\*\*\* $p \leq 0,0001$ .

## 4 Ergebnisse

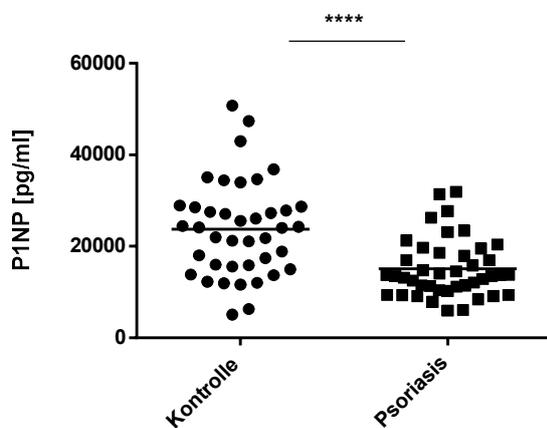
In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob Psoriasis vulgaris den Knochenstoffwechsel beeinflusst. Dazu wurde von Patienten mit Psoriasis vulgaris und gesunden Kontroll-Personen P1NP und CTX-I im Serum bestimmt. Alter, Menopause, Geschlecht<sup>73,74</sup> <sup>75,76</sup> und Körpergewicht<sup>41,4</sup> sind wichtige Faktoren, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Um den Einfluss des Alters auszuschließen, wurden in der vorliegenden Studie nur Probanden mit einem Alter unter 55 (Frauen, prämenopausal) bzw. 60 Jahren (Männer) eingeschlossen. Der Mittelwert des Alters der männlichen Kontroll-Probanden liegt bei  $43,05 \pm 12,02$  Jahren und das der männlichen Psoriasis-Patienten bei  $47,41 \pm 8,39$  Jahren. Die weiblichen Kontroll-Probandinnen weisen einen Mittelwert von  $37,9 \pm 6,2$  Jahren und die weiblichen Psoriasis-Patientinnen von  $39,40 \pm 12,43$  Jahren auf. Zum Ausschluss eines Einflusses von Geschlecht und Körpergewicht wurden geschlechts- und körpergewichts-gepaarte Gruppen verglichen. Wie in Tabelle 2 dargestellt, gibt es weder zwischen den geschlechterspezifischen noch zwischen den BMI-spezifischen Kohorten einen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters oder BMIs.

### 4.1 P1NP-Serumkonzentrationen

P1NP, das Prokollagen Typ 1 amino-terminale Propeptid, entsteht in stöchiometrischem Verhältnis zur Kollagen Typ 1-Synthetisierung und ist spezifisches Produkt proliferierender Osteoblasten. Anhand der quantitativen Analyse der

Serumkonzentrationen von P1NP mittels ELISA sollten erste Hinweise auf die Aktivität des Knochenaufbaus<sup>70</sup> bei Psoriasis-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontroll-Personen gewonnen werden.

Im ersten Schritt wurden die P1NP-Serumkonzentrationen von Patienten mit Psoriasis (n = 42) mit denjenigen von gesunden Kontroll-Personen (n = 40) verglichen. Wie in Abbildung 1 dargestellt, zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,0001$ ) zwischen beiden Kohorten, bei  $23749 \pm 10411$  pg/ml der Kontroll-Kohorte und  $15088 \pm 6385$  pg/ml der Psoriasis-Kohorte. Diese Daten zeigen, dass bei Patienten mit Psoriasis vulgaris die P1NP-Serumlevel im Vergleich zu gesunden Kontroll-Personen erniedrigt sind.



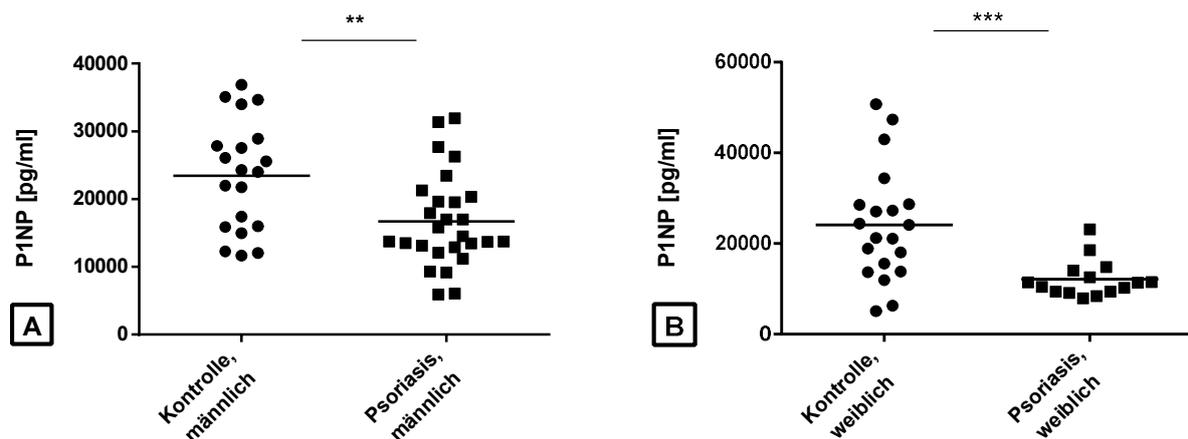
**Abbildung 1: P1NP-Serumkonzentrationen sind bei Patienten mit Psoriasis vulgaris erniedrigt.** P1NP-Serumkonzentrationen von Patienten mit Psoriasis vulgaris (n = 42) und denjenigen von gesunden Kontroll-Personen (n = 40) wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum. Mann-Whitney-U-Test; \*\*\*\*  $p \leq 0,0001$

### 4.1.1 P1NP-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit dem Geschlecht

Da sich der Knochenstoffwechsel zwischen den Geschlechtern unterscheidet<sup>75,76</sup>, wurde die Kohorte geschlechterspezifisch unterteilt. Betrachtet man nun die Serumkonzentrationen aller männlichen Kontroll-Probanden (n = 20) und aller männlichen Psoriasis-Patienten (n = 27), so zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0037$ ) zwischen beiden Gruppen. Der Mittelwert der männlichen Kontroll-Gruppe liegt mit  $23440 \pm 8112$  pg/ml höher als derjenige der Psoriasis-Gruppe mit  $16727 \pm 6881$  pg/ml (Abbildung 2 A). Auch bei Betrachtung der weiblichen Gruppen

## Ergebnisse

(weibliche Kontroll-Personen (n = 20) und Psoriasis vulgaris Patientinnen (n = 15)), konnte ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0005$ ) festgestellt werden. Die Kohorte der gesunden Frauen liegt mit  $24058 \pm 12509$  pg/ml signifikant über den Serumkonzentrationen von  $12139 \pm 4118$  pg/ml der Frauen mit Psoriasis vulgaris (Abbildung 2 B). Diese Daten zeigen, dass sowohl bei männlichen als auch weiblichen Patienten mit Psoriasis vulgaris die Konzentrationen von P1NP verringert sind.



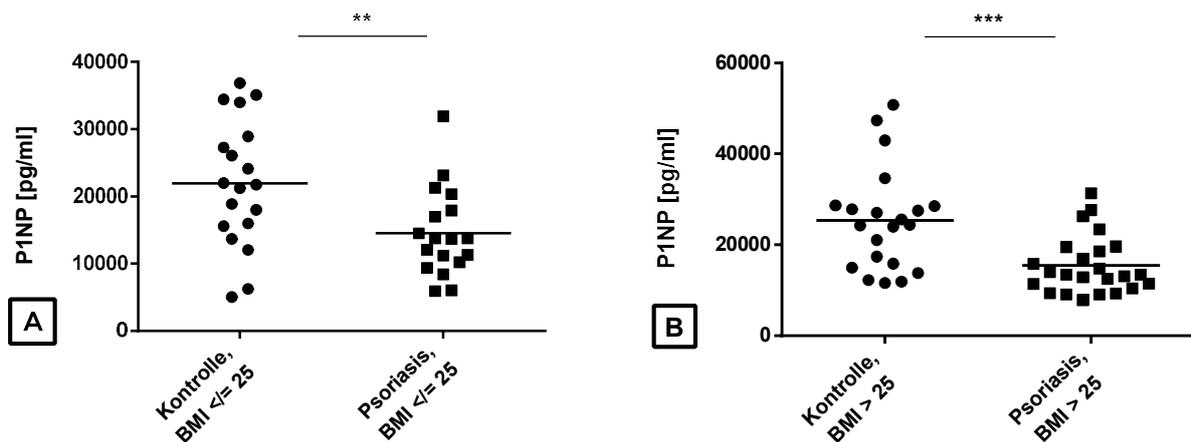
**Abbildung 2: P1NP-Serumkonzentrationen sind sowohl bei weiblichen als auch männlichen Patienten mit Psoriasis vulgaris erniedrigt.** P1NP-Serumkonzentrationen von männlichen (A) und weiblichen Patienten mit Psoriasis vulgaris (B) und den entsprechenden gesunden Kontroll-Personen wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum. \*\* $p \leq 0,01$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$

### 4.1.2 P1NP-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit dem BMI

Ein weiterer Parameter, der den Knochenstoffwechsel beeinflusst, ist das Körpergewicht<sup>77,78</sup>. Aus diesem Grund wurde die Gesamt-Kohorte nach normalgewichtigen<sup>72</sup> ( $BMI \leq 25$ ) und übergewichtigen<sup>72</sup> Probanden ( $BMI > 25$ ) unterteilt. Betrachtet man alle gesunden Probanden mit einem  $BMI \leq 25$  ( $n = 19$ ) und alle Psoriasis vulgaris Patienten mit einem  $BMI \leq 25$  ( $n = 18$ ), zeigt sich auch hier ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0084$ ) in den P1NP-Serumkonzentrationen. Die Serumkonzentrationen der Kontroll-Gruppe liegt mit  $21960 \pm 9408$  pg/ml über den Serumkonzentrationen der Psoriasis-Gruppe mit  $14547 \pm 6562$  pg/ml (Abbildung 3 A). Bei Untersuchung der P1NP-Serumkonzentrationen aller Kontroll-Personen mit einem  $BMI > 25$  ( $n = 21$ ) im Vergleich zu derer aller Psoriasis-Patienten mit einem  $BMI > 25$

## Ergebnisse

(n = 24) kann ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0006$ ) festgestellt werden. Die Serumkonzentrationen der Kontroll-Personen liegen mit  $25368 \pm 11220$  pg/ml deutlich höher als diejenigen der Psoriasis-Patienten mit  $15494 \pm 6360$  pg/ml (Abbildung 3 B). Diese Daten zeigen, dass sowohl bei übergewichtigen als auch normalgewichtigen Patienten mit Psoriasis vulgaris die P1NP-Serumkonzentrationen verringert sind.



**Abbildung 3: P1NP-Serumkonzentrationen sind sowohl bei normalgewichtigen als auch übergewichtigen Patienten mit Psoriasis vulgaris erniedrigt.** P1NP-Serumkonzentrationen von normalgewichtigen (A) und übergewichtigen Patienten mit Psoriasis vulgaris (B) und den entsprechenden gesunden Kontroll-Personen wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum. \*\* $p \leq 0,01$ ; \*\*\* $p \leq 0,001$

### 4.1.3 P1NP-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit dem Geschlecht und BMI

Um einen Einfluss von Geschlecht und Körpergewicht auf die P1NP-Konzentrationen auszuschließen, wurde die Kohorte abschließend nach Geschlecht und BMI unterteilt. Der Einfluss des Lebensalters wurde zusätzlich durch die Ausschlusskriterien anhand der Festlegung eines Höchstalters eingegrenzt (siehe Abschnitt 3.1.3 Ausschlusskriterien). Durch diese Unterteilung werden die Gruppengrößen jedoch sehr klein. Dennoch sehen wir in allen Untergruppen eine tendenzielle oder signifikante Verringerung der P1NP-Serumkonzentrationen.

Der Vergleich der Unter-Kohorte männlicher Kontroll-Personen mit einem BMI  $\leq 25$  (n = 9) mit der Unter-Kohorte männlicher Psoriasis-Patienten mit einem BMI  $\leq 25$

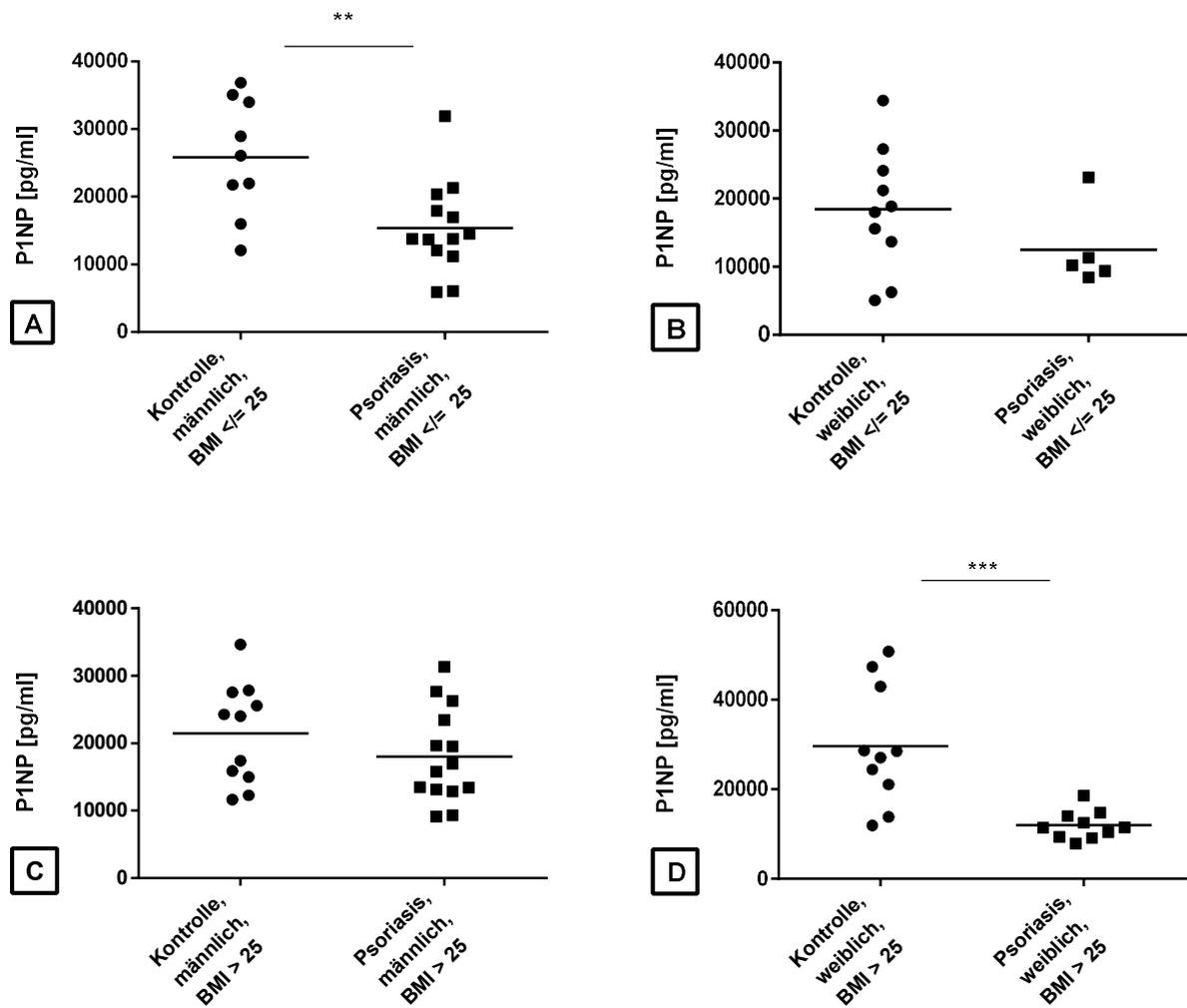
(n = 13) zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,0046$ ) zwischen beiden Gruppen (Abbildung 4 A). Die P1NP-Serumkonzentrationen der gesunden Kontroll-Personen liegen bei  $25852 \pm 8672$  pg/ml und die der Psoriasis-Patienten bei  $15338 \pm 6811$  pg/ml.

Die normalgewichtigen Frauen ( $BMI \leq 25$ ) mit Psoriasis wiesen keine signifikant verringerten Konzentrationen von P1NP ( $p = 0,2404$ ) im Serum auf (Abbildung 4 B). Die P1NP-Serumkonzentrationen der gesunden, normalgewichtigen Frauen (n = 10) liegen bei  $18458 \pm 9023$  pg/ml und die der weiblichen, normalgewichtigen Psoriasis-Patientinnen (n = 5) bei  $12490 \pm 6042$  pg/ml. Es zeigt sich also eine Tendenz zu verringerten P1NP-Werten bei den Psoriasis-Patientinnen im Vergleich zu den gesunden Kontroll-Probandinnen. Die Gruppe der normalgewichtigen Patientinnen enthielt jedoch nur fünf Patienten, sodass die statistische Aussagekraft sehr eingeschränkt ist.

Betrachtet man die P1NP-Serumlevel aller männlichen Kontroll-Personen mit einem  $BMI > 25$  (n = 11) im Vergleich zu denjenigen aller männlicher Psoriatiker mit einem  $BMI > 25$  (n = 14), so kann kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,2439$ ) zwischen den beiden Kohorten festgestellt werden (Abbildung 4 C). Eine tendenzielle Verringerung der P1NP-Serumkonzentrationen lässt sich jedoch auch hier bei Werten von  $18017 \pm 6940$  pg/ml der männlichen Psoriasis-Patienten verglichen mit Serumkonzentrationen von  $21467 \pm 7439$  pg/ml der männlichen Kontroll-Probanden erkennen.

Vergleicht man nun entsprechende Gruppen weiblicher Personen, also alle weiblichen Kontroll-Personen mit einem  $BMI > 25$  (n = 10) und alle weiblichen Psoriasis-Patientinnen mit einem  $BMI > 25$  (n = 10), so zeigt sich ein signifikanter Unterschied der P1NP-Konzentrationen ( $p = 0,0007$ ), wie in Abbildung 4 D dargestellt. Die Serumkonzentrationen der gesunden Kontroll-Probandinnen liegen mit  $29658 \pm 13388$  pg/ml deutlich über den Werten der Psoriasis-Patientinnen mit  $11963 \pm 3169$  pg/ml.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass auch nach Unterteilung bezüglich des Geschlechts und BMIs bei den Patienten mit Psoriasis vulgaris die P1NP-Serumlevel signifikant bzw. tendenziell verringert waren. Hier muss beachtet werden, dass durch die Gruppenunterteilung die Fallzahl je Gruppe sehr klein wird und damit die statistische Aussagekraft eingeschränkt ist.



**Abbildung 4: P1NP-Serumkonzentrationen in BMI- und geschlechts-gematchten Untergruppen.**

P1NP-Serumkonzentrationen der männlichen Unter-Kohorte mit BMI ≤ 25 (A), der weiblichen Unter-Kohorte mit BMI ≤ 25 (B), der männlichen Unter-Kohorte mit BMI > 25 (C) und der weiblichen Unter-Kohorte mit BMI > 25 (D) wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum.

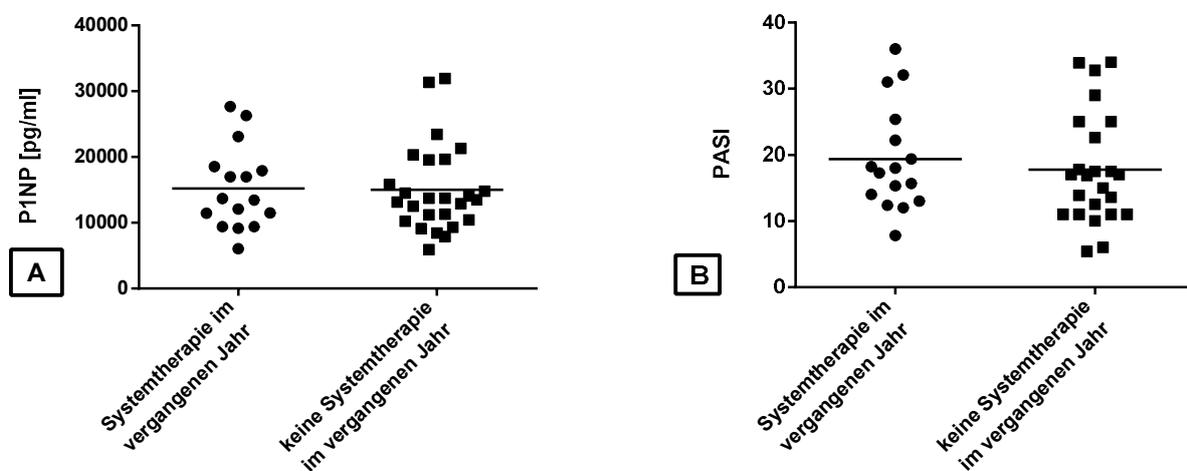
\*\*p ≤ 0,01; \*\*\*p ≤ 0,001

#### 4.1.4 P1NP-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit systemischer Therapie

Betrachtet man alle Psoriasis-Patienten mit Systemtherapie im Jahr vor Studieneinschluss (n = 16) im Vergleich zu allen Psoriasis-Patienten ohne Systemtherapie im Jahr vor Studieneinschluss (n = 26), um einen möglichen Einfluss systemischer Therapien erkennen zu können, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,8830) in den P1NP-Serumkonzentrationen (Abbildung 5 A). Die

## Ergebnisse

Patienten mit Systemtherapie zeigen Werte von  $15230 \pm 6313$  pg/ml und Patienten ohne Systemtherapie in den 12 Monaten vor Studieneinschluss weisen Konzentrationen von  $15001 \pm 6552$  pg/ml auf. In der gesamten Psoriasis-Kohorte erhielt nur ein Patient systemische Glukokortikoidtherapie (siehe Abschnitt 3.1.4, Kohortencharakterisierung). Es zeigten sich also keine veränderten Knochenaufbaumarker bei Patienten mit Systemtherapie im Vergleich zu Patienten ohne Systemtherapie. Auch besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Erkrankungsschwere anhand des PASI zwischen den beiden Kohorten ( $p = 0,5513$ ), wie in Abbildung 5 B dargestellt. Es muss jedoch beachtet werden, dass Patienten mit Systemtherapie nur mit einem PASI  $> 7$  in die Studie eingeschlossen wurden. Auf diese Weise sollte durch die hohe Krankheitsaktivität trotz Systemtherapie ein deutlicher Einfluss durch die Psoriasis auf den Knochenstoffwechsel sichergestellt werden. Eine Aussage über den Einfluss von Systemtherapien auf den Knochenstoffwechsel lässt sich hiermit folglich nicht treffen.

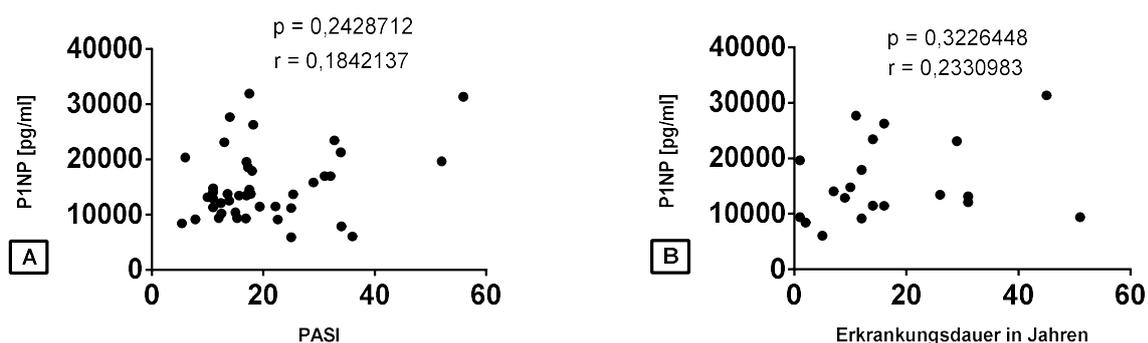


**Abbildung 5: P1NP-Serumkonzentrationen zeigen keinen Unterschied zwischen Psoriasis vulgaris Patienten mit und ohne Systemtherapie im vergangenen Jahr (A). Erkrankungsschwere (PASI) in diesen Untergruppen (B).** P1NP-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum.

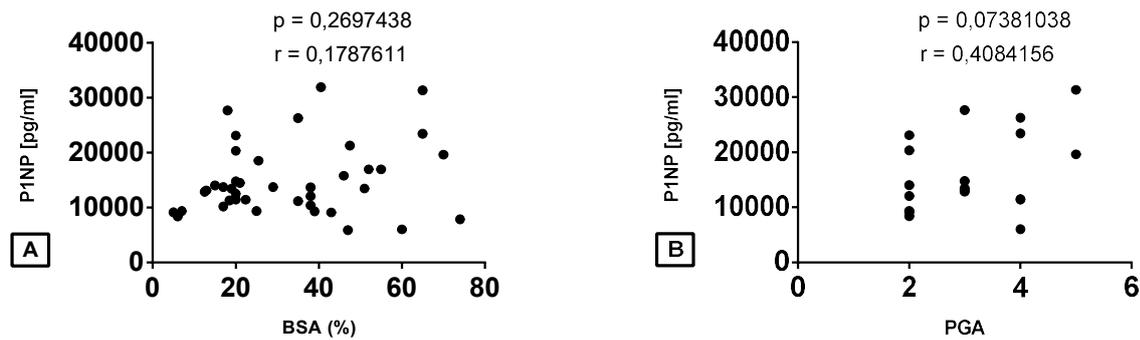
#### 4.1.5 P1NP-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit Krankheitsschwere, Erkrankungsdauer und Entzündungsparametern

Abschließend wird ein möglicher Zusammenhang zwischen den P1NP-Serumkonzentrationen und der Erkrankungsschwere (PASI, BSA, PGA) beziehungsweise der Erkrankungsdauer untersucht. Diesbezüglich wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt (siehe Abschnitt 3.3, Statistische Analyse). Hierbei zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,2428712$ ;  $n = 42$ ) zwischen der Erkrankungsschwere (PASI) und den P1NP-Serumkonzentrationen (siehe Abbildung 6 A). Auch bei der Erkrankungsdauer lässt sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,3226448$ ;  $n = 20$ ) feststellen (siehe Abbildung 6 B). Es zeigt sich ebenfalls keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den P1NP-Serumkonzentrationen und der Erkrankungsschwere anhand des BSA (body surface area;  $p = 0,2697438$ ,  $n = 40$ ) oder des PGA (Physician Global Assessment;  $p = 0,07381038$ ,  $n = 20$ ), wie in Abbildung 7 A und B dargestellt. Diesbezüglich muss jedoch beachtet werden, dass nicht bei allen Studienteilnehmern bezüglich der untersuchten Parameter eine Angabe vorlag.

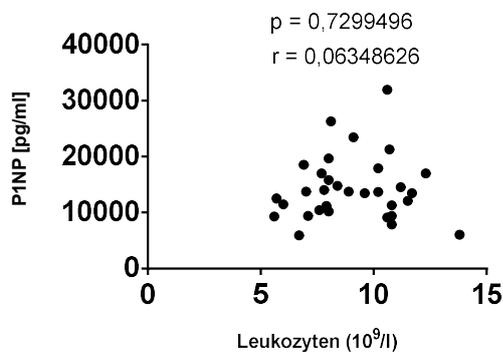
Zudem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen veränderten P1NP-Serumkonzentrationen und erhöhten Gesamtleukozytenzahlen, einem Entzündungsparameter<sup>82</sup>, untersucht (siehe Abbildung 8). Auch hier zeigte sich keine signifikante Korrelation bezüglich der P1NP-Serumwerte und der Gesamtleukozytenzahl bei den Psoriasis vulgaris Patienten ( $p = 0,7299496$ ;  $n = 32$ ).



**Abbildung 6: P1NP-Serumkonzentrationen zeigen keinen Zusammenhang mit Erkrankungsschwere anhand PASI (A) und Erkrankungsdauer in Jahren (B).** Korrelation zwischen P1NP und PASI bzw. Erkrankungsdauer ( $r$  = Korrelationskoeffizient nach Spearman (A) / Pearson (B)). Die P1NP-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum.



**Abbildung 7: P1NP-Serumkonzentrationen zeigen keinen Zusammenhang mit Erkrankungsschwere anhand BSA (A) oder PGA (B).** Korrelation zwischen P1NP und BSA bzw. PGA ( $r$  = Korrelationskoeffizient nach Spearman (A) / Pearson (B)). Die P1NP-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum.

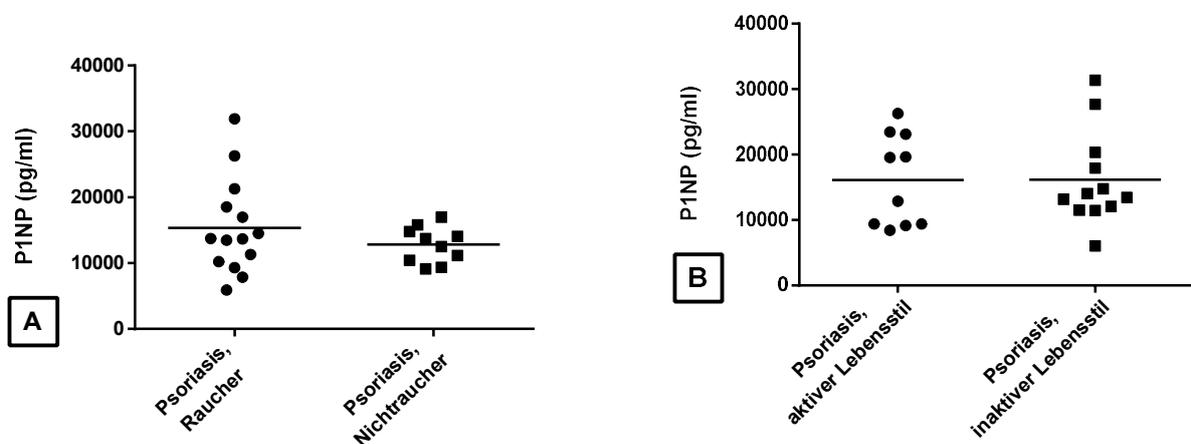


**Abbildung 8: P1NP-Serumkonzentrationen zeigen keinen Zusammenhang mit der Gesamtleukozytenzahl.** Korrelation zwischen P1NP und Gesamtleukozytenzahl ( $r$  = Korrelationskoeffizient nach Spearman). Die P1NP-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt. Die Gesamtleukozytenzahl wurde mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum.

### 4.1.6 P1NP-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit den äußeren Einflussfaktoren Tabakkonsum und inaktiver Lebensstil

Es ist bekannt, dass sich Tabakkonsum sowie ein inaktiver Lebensstil negativ auf die Knochenqualität auswirken<sup>83,55</sup>. Zudem konnte beobachtet werden, dass ebendiese Verhaltensgewohnheiten bei Psoriasis-Patienten vermehrt auftreten<sup>2,71</sup>. Betrachtet man im Hinblick auf diese Tatsache alle Psoriasis-Patienten mit anamnestisch aktuellem oder vergangenem Tabakkonsum ( $n = 14$ ) im Vergleich zu allen Psoriasis-Patienten ohne Tabakkonsum ( $n = 10$ ), zeigt sich in unserer Studie jedoch kein

signifikanter Unterschied ( $p = 0,2982$ ) in den P1NP-Serumkonzentrationen (siehe Abbildung 9 A). Die Patienten mit Tabakkonsum zeigen Werte von  $15366 \pm 7213$  pg/ml und diejenigen ohne Tabakkonsum weisen Konzentrationen von  $12802 \pm 2724$  pg/ml auf. Auch bei der Unterteilung hinsichtlich eines inaktiven oder aktiven Lebensstils zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Unter-Kohorten ( $p = 0,9950$ ), wie in Abbildung 9 B dargestellt. Die Patienten mit aktivem Lebensstil ( $n = 10$ ) weisen P1NP-Serumkonzentrationen von  $16130 \pm 6989$  pg/ml auf und diejenigen mit inaktivem Lebensstil ( $n = 12$ ) zeigen P1NP-Werte von  $16149 \pm 7200$  pg/ml. Es muss jedoch beachtet werden, dass nicht alle Studienteilnehmer eine Angabe zu Tabakkonsum und Lebensstil machten.



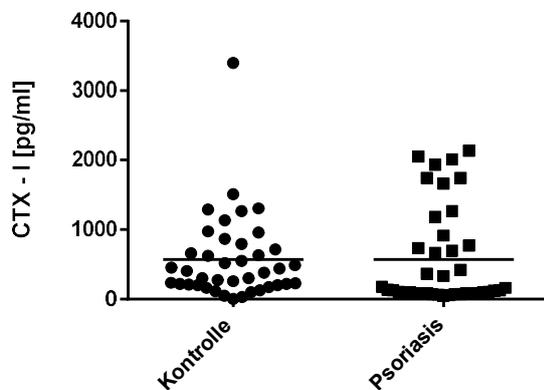
**Abbildung 9: P1NP-Serumkonzentrationen zeigen keinen Unterschied zwischen Psoriasis vulgaris Patienten mit/ohne Tabakkonsum (A) oder mit aktivem/inaktivem Lebensstil (B).** P1NP-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum.

### 4.2 CTX-I-Serumkonzentrationen

CTX-I (carboxyterminal cross-linked telopeptide of type I collagen) ist ein Knochenabbaumarker und wird während des Knochenresorptionsprozesses als ein Produkt des osteoklasten-vermittelten Abbaus von Kollagen Typ 1 in den Kreislauf freigesetzt <sup>46</sup>.

Im ersten Schritt wurden die CTX-I-Serumkonzentrationen von Patienten mit Psoriasis ( $n = 40$ ) mit den CTX-I-Serumkonzentrationen von gesunden Kontroll-Personen ( $n = 40$ ) verglichen. Wie in Abbildung 10 dargestellt, zeigt sich kein signifikanter

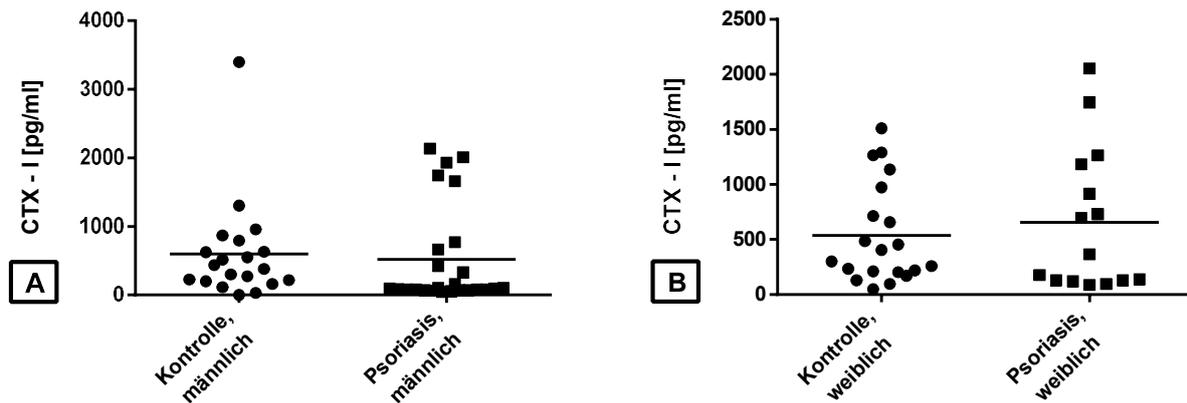
Unterschied der CTX-I-Werte ( $p = 0,1307$ ) zwischen beiden Kohorten, bei  $569 \pm 607$  pg/ml der Kontroll-Kohorte und  $572 \pm 695$  pg/ml der Psoriasis-Kohorte.



**Abbildung 10: CTX-I-Serumkonzentrationen sind bei Patienten mit Psoriasis vulgaris nicht verändert.** CTX-I-Serumkonzentrationen von Patienten mit Psoriasis vulgaris ( $n = 40$ ) und denjenigen von gesunden Kontroll-Personen ( $n = 40$ ) wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum. Mann-Whitney-U-Test.

### 4.2.1 CTX-I-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit dem Geschlecht

Die CTX-I-Werte wurden geschlechtergetrennt analysiert, da sich der Knochenstoffwechsel bei Männern und Frauen unterscheidet<sup>75,76</sup>. Betrachtet man die Serumkonzentrationen aller männlicher Kontroll-Probanden ( $n = 20$ ) und aller männlicher Psoriasis-Patienten ( $n = 25$ ), so zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0990$ ) zwischen beiden Gruppen. Der Mittelwert der männlichen Kontroll-Gruppe liegt bei  $600 \pm 740$  pg/ml und derjenige der Psoriasis-Gruppe bei  $522 \pm 730$  pg/ml (Abbildung 11 A). Bei der Betrachtung der weiblichen Kontroll-Probandinnen ( $n = 20$ ) und der weiblichen Psoriasis-Patientinnen ( $n = 15$ ) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,5324$ ) festgestellt werden. Die Durchschnittswerte der Kohorte gesunder Frauen liegt bei Werten von  $538 \pm 455$  pg/ml und die der Frauen mit Psoriasis vulgaris bei Serumwerten von  $656 \pm 650$  pg/ml (Abbildung 11 B). Diese Daten zeigen, dass weder bei männlichen noch bei weiblichen Personen mit Psoriasis vulgaris eine Veränderung der CTX-I-Serumwerte im Vergleich zu gesunden Personen zu beobachten ist.

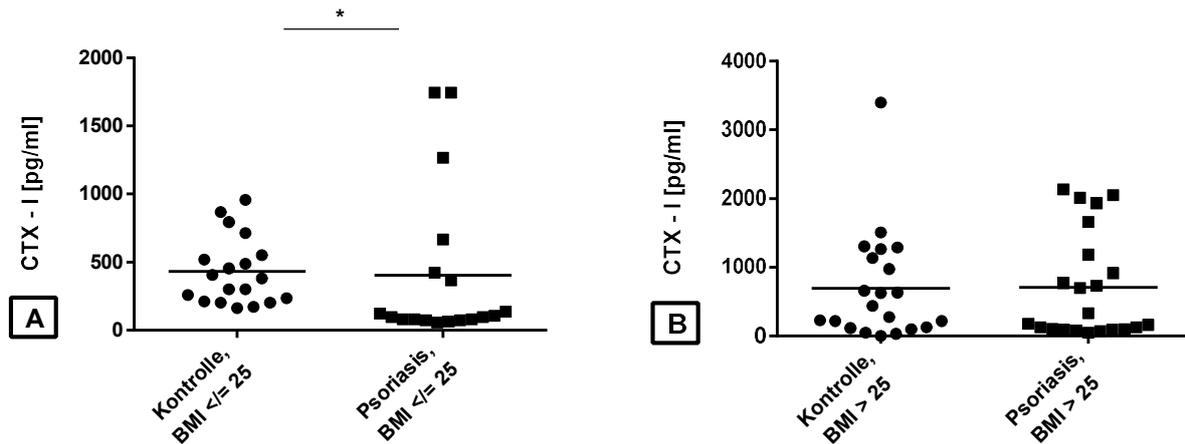


**Abbildung 11: CTX-I-Serumkonzentrationen sind weder bei weiblichen noch männlichen Patienten mit Psoriasis vulgaris verändert.** CTX-I-Serumkonzentrationen von männlichen (A) und weiblichen Patienten mit Psoriasis vulgaris (B) und den entsprechenden gesunden Kontroll-Personen wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum.

### 4.2.2 CTX-I-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit dem BMI

Einen weiteren Einflussfaktor auf den Knochenstoffwechsel stellt das Körpergewicht dar<sup>77,78</sup>. In Anbetracht dessen wurde die Gesamt-Kohorte nach normalgewichtigen<sup>72</sup> ( $BMI \leq 25$ ) und übergewichtigen Probanden<sup>72</sup> ( $BMI > 25$ ) unterteilt. Betrachtet man alle gesunden Probanden mit einem  $BMI \leq 25$  ( $n = 19$ ) und alle Psoriasis vulgaris Patienten mit einem  $BMI \leq 25$  ( $n = 18$ ), so zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0154$ ) in den CTX-I-Serumkonzentrationen. Die Serumkonzentrationen der Kontroll-Gruppe liegen bei  $430 \pm 248$  pg/ml und die der Psoriasis-Gruppe bei  $404 \pm 574$  pg/ml (Abbildung 12 A).

Bei der Untersuchung der CTX-I-Serumkonzentrationen aller Kontroll-Personen mit einem  $BMI > 25$  ( $n = 21$ ) im Vergleich zu derer aller Psoriasis-Patienten mit einem  $BMI > 25$  ( $n = 22$ ) zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,9282$ ). Die Serumkonzentrationen der Kontroll-Personen liegen bei  $695 \pm 793$  pg/ml und die der Psoriatiker bei  $709 \pm 767$  pg/ml (Abbildung 12 B). Die Daten zeigen, dass bei normalgewichtigen Patienten mit Psoriasis die CTX-I-Konzentrationen signifikant verringert sind, bei übergewichtigen Patienten mit Psoriasis jedoch verglichen mit gesunden Personen keine veränderten CTX-I-Werte zu beobachten sind.



**Abbildung 12: CTX-I-Serumkonzentrationen sind bei normalgewichtigen Patienten mit Psoriasis vulgaris erniedrigt.** CTX-I-Serumkonzentrationen wurden von normalgewichtigen (A) und übergewichtigen Patienten mit Psoriasis vulgaris (B) und den entsprechenden gesunden Kontroll-Personen mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum. \* $p \leq 0,05$

#### 4.2.3 CTX-I-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit dem Geschlecht und BMI

Um eine Beeinflussung der CTX-I-Konzentrationen durch das Geschlecht und Körpergewicht weitestgehend ausschließen zu können, wurde die Kohorte abschließend nach Geschlecht und BMI unterteilt. Ein Einfluss des Lebensalters wurde durch die Ausschlusskriterien anhand der Festlegung eines Höchstalters eingegrenzt (siehe Abschnitt 3.1.3 Ausschlusskriterien). Durch diese Unterteilung konnte jedoch nur eine geringe Fallzahl je Unter-Gruppe gewährleistet werden. Subanalysen zeigen, dass nur bei den männlichen, normalgewichtigen Patienten CTX-I verringert ist, wohingegen alle anderen Unter-Kohorten keinen signifikanten Unterschied in den Serumleveln von CTX-I im Vergleich zu den Kontroll-Personen zeigen.

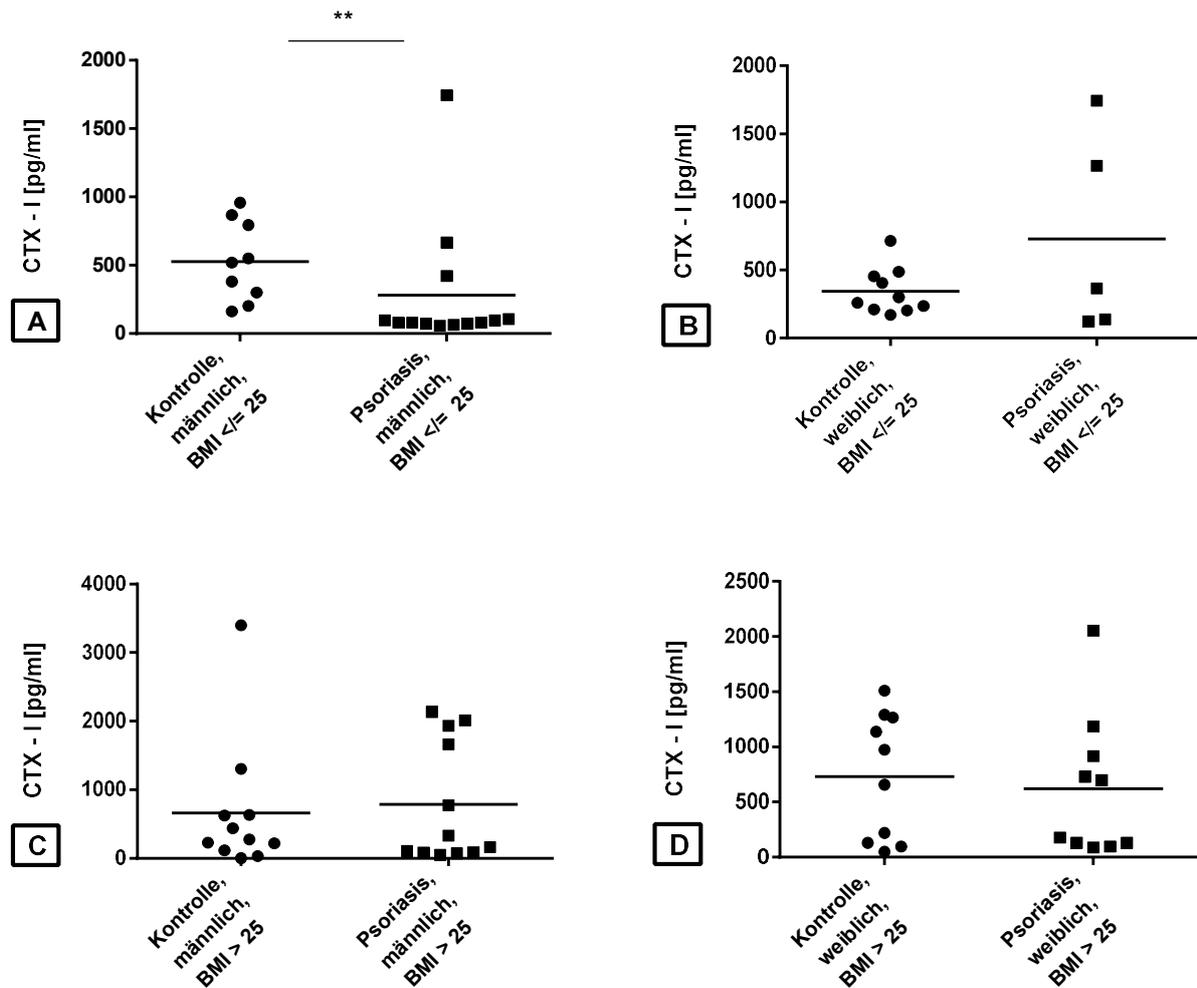
Der Vergleich der Unter-Kohorte männlicher Kontroll-Personen mit einem BMI  $\leq 25$  ( $n = 9$ ) mit der Unter-Kohorte männlicher Psoriasis-Patienten mit einem BMI  $\leq 25$  ( $n = 13$ ) zeigt einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,0068$ ) zwischen beiden Gruppen (Abbildung 13 A). Die CTX-I-Serumkonzentrationen der männlichen, gesunden Kontroll-Personen liegen mit  $526 \pm 293$  pg/ml oberhalb der Serumwerte der männlichen Psoriasis-Patienten mit  $280 \pm 475$  pg/ml.

Die normalgewichtigen Frauen ( $\text{BMI} \leq 25$ ) mit Psoriasis weisen keine signifikant unterschiedlichen Konzentrationen von CTX-I ( $p = 0,1299$ ) im Serum auf (Abbildung 13 B). Die CTX-I-Serumkonzentrationen der gesunden, normalgewichtigen Frauen ( $n = 10$ ) liegen bei  $344 \pm 171$  pg/ml und die der weiblichen, normalgewichtigen Psoriasis-Patientinnen ( $n = 5$ ) bei  $727 \pm 736$  pg/ml. Die Gruppe der normalgewichtigen Patientinnen enthielt jedoch nur fünf Patienten, sodass die statistische Aussagekraft als eingeschränkt zu betrachten ist.

Betrachtet man die CTX-I-Serumlevel aller männlichen Kontroll-Personen mit einem  $\text{BMI} > 25$  ( $n = 11$ ) im Vergleich zu denen aller männlicher Psoriatiker mit einem  $\text{BMI} > 25$  ( $n = 12$ ), so zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,9103$ ) zwischen den beiden Kohorten (Abbildung 13 C). Die CTX-I-Serumkonzentrationen der männlichen Kontroll-Probanden mit  $\text{BMI} > 25$  liegt bei  $661 \pm 981$  pg/ml und die der männlichen Psoriasis-Patienten mit  $\text{BMI} > 25$  bei  $783 \pm 879$  pg/ml.

Bei Vergleich der entsprechenden Gruppen weiblicher Personen mit Übergewicht, also allen weiblichen Kontroll-Probandininnen mit einem  $\text{BMI} > 25$  ( $n = 10$ ) und allen weiblichen Psoriasis-Patientinnen mit einem  $\text{BMI} > 25$  ( $n = 10$ ), zeigt sich kein signifikanter Unterschied der CTX-I-Konzentrationen ( $p = 0,6848$ ), wie in Abbildung 13 D dargestellt. Die Serumkonzentrationen der gesunden, weiblichen Kontroll-Kohorte mit  $\text{BMI} > 25$  liegen bei  $733 \pm 570$  pg/ml und diejenigen der weiblichen, übergewichtigen Psoriasis-Patientinnen bei  $621 \pm 642$  pg/ml.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass auch nach Unterteilung bezüglich des Geschlechts und BMI bei den Patienten mit Psoriasis vulgaris die CTX-I Serumlevel nicht signifikant verändert sind. Lediglich bei der Kohorte normalgewichtiger, männlicher Patienten zeigt sich eine Verringerung der CTX-I-Werte. Die statistische Aussagekraft ist jedoch als begrenzt zu betrachten, da die Fallzahlen pro Unter-Kohorte durch die Gruppenunterteilung sehr klein sind.



**Abbildung 13: CTX-I-Serumkonzentrationen in BMI- und geschlechts-gematchten Untergruppen.**

Die CTX-I--Serumkonzentrationen der männlichen Unter-Kohorte mit BMI  $\leq$  25 (A), der weiblichen Unter-Kohorte mit BMI  $\leq$  25 (B), der männlichen Unter-Kohorte mit BMI > 25 (C) und der weiblichen Unter-Kohorte mit BMI > 25 (D) und der entsprechenden Kontroll-Personen wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum. \*\* $p \leq 0,01$

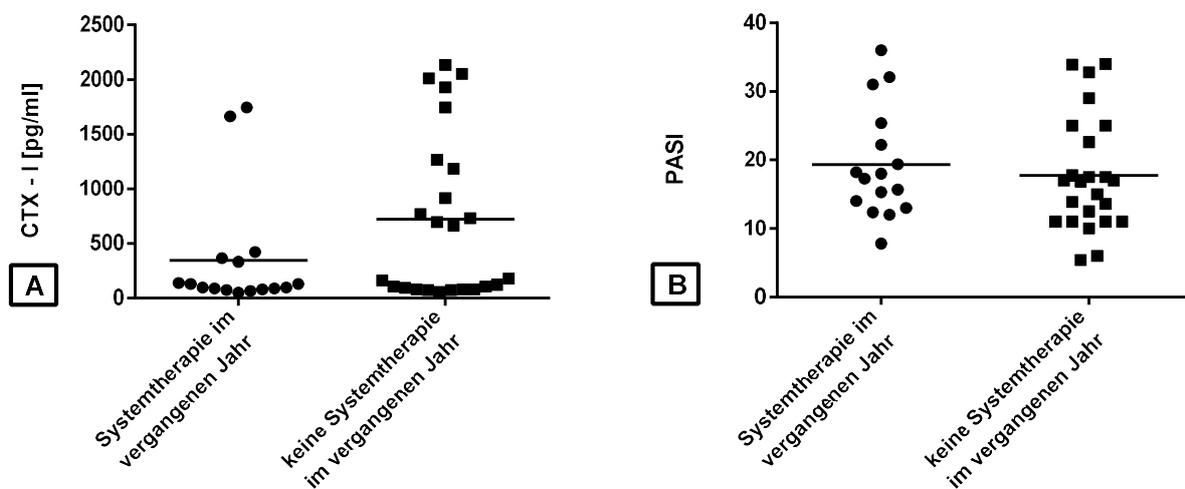
#### 4.2.4 CTX-I-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit systemischer Therapie

Anschließend wird die Gruppe aller Psoriasis-Patienten mit systemischer Therapie mit der Gruppe aller Psoriasis-Patienten ohne systemische Therapie im Vergleich betrachtet, um einen möglichen Einfluss systemischer Therapien auf den CTX-I-Wert erkennen zu können. Die Bezeichnung „ohne systemische Therapie“ bezieht sich

## Ergebnisse

hierbei auf Patienten, die zum Studienzeitpunkt in den vorherigen zwölf Monaten keine systemische Therapie erhalten hatten.

Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,1388$ ) zwischen den CTX-I-Serumkonzentrationen der Psoriasis-Patienten mit Systemtherapie ( $n = 16$ ; CTX-I-Serumkonzentrationen =  $348 \pm 542$  pg/ml) und den Werten der Psoriasis-Patienten ohne Systemtherapie ( $n = 24$ ; CTX-I-Serumkonzentrationen =  $722 \pm 755$  pg/ml) (Abbildung 14 A). Auch besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Erkrankungsschwere anhand des PASI zwischen den beiden Kohorten ( $p = 0,5513$ ), wie in Abbildung 14 B dargestellt. Um eine hohe Krankheitsaktivität trotz Systemtherapie und damit einen deutlichen Einfluss der Psoriasis vulgaris auf den Knochenstoffwechsel sicherstellen zu können, wurden nur diejenigen Patienten unter Systemtherapie in unsere Studie eingeschlossen, welche einen PASI  $> 7$  aufwiesen. Folglich lässt sich anhand unserer Daten keine Aussage über den Einfluss von Systemtherapien auf den Knochenstoffwechsel treffen.

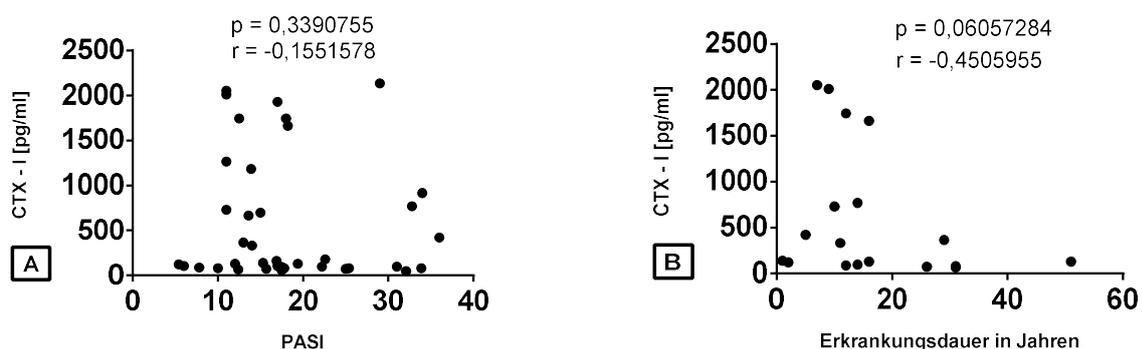


**Abbildung 14: CTX-I-Serumkonzentrationen zeigen keinen Unterschied zwischen Psoriasis vulgaris Patienten mit und ohne Systemtherapie im vergangenen Jahr (A). Erkrankungsschwere (PASI) in diesen Untergruppen (B).** CTX-I-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum.

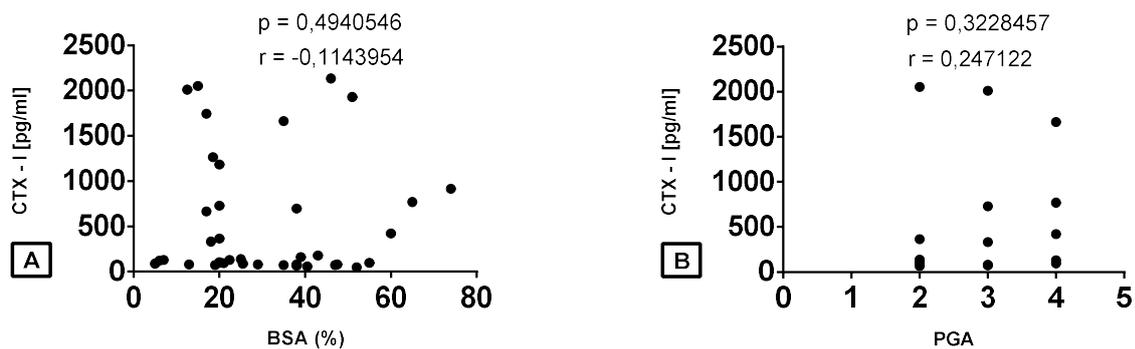
#### 4.2.5 CTX-I-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit Krankheitsschwere, Erkrankungsdauer und Entzündungsparametern

Ein möglicher Zusammenhang zwischen den CTX-I-Serumkonzentrationen und der Erkrankungsschwere (PASI, BSA, PGA) beziehungsweise -dauer wird abschließend anhand von Korrelationsanalysen untersucht. Hierbei zeigt sich zwischen der Erkrankungsschwere (PASI) und den CTX-I-Serumkonzentrationen kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,3390755$ ;  $n = 40$ ), wie in Abbildung 15 A dargestellt. Auch zwischen der Erkrankungsdauer und den CTX-I-Serumkonzentrationen lässt sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,06057284$ ;  $n = 18$ ) erkennen (siehe Abbildung 15 B), jedoch wird beinahe statistische Signifikanz erreicht ( $p \leq 0,05$ ). Auch zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den CTX-I-Serumkonzentrationen und der Erkrankungsschwere anhand des BSA ( $p = 0,4940546$ ,  $n = 38$ ) oder des PGA ( $p = 0,3228457$ ,  $n = 18$ ), wie in Abbildung 16 A und B dargestellt. Hierbei muss beachtet werden, dass nicht bei allen Studienteilnehmern eine Angabe zu diesen Parametern vorlag.

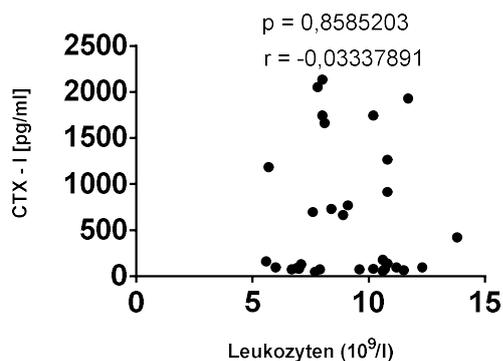
Des Weiteren wurde eine Korrelationsanalyse bezüglich der CTX-I-Serumwerte und der Gesamtleukozytenzahl, einem Entzündungsparameter <sup>82</sup>, durchgeführt (siehe Abbildung 17). Hierbei zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen den CTX-I-Werten und Gesamtleukozytenzahlen der Psoriasis-Patienten ( $p = 0,8585203$ ;  $n = 31$ ).



**Abbildung 15:** CTX-I-Serumkonzentrationen zeigen keinen Zusammenhang mit Erkrankungsschwere anhand PASI (A) und Erkrankungsdauer in Jahren (B). Korrelation zwischen CTX-I und PASI bzw. Erkrankungsdauer ( $r$  = Korrelationskoeffizient nach Spearman). Die CTX-I-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum.



**Abbildung 16: CTX-I-Serumkonzentrationen zeigen keinen Zusammenhang mit Erkrankungsschwere anhand BSA (A) oder PGA (B).** Korrelation zwischen CTX-I und BSA bzw. PGA ( $r$  = Korrelationskoeffizient nach Spearman). Die CTX-I-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum.

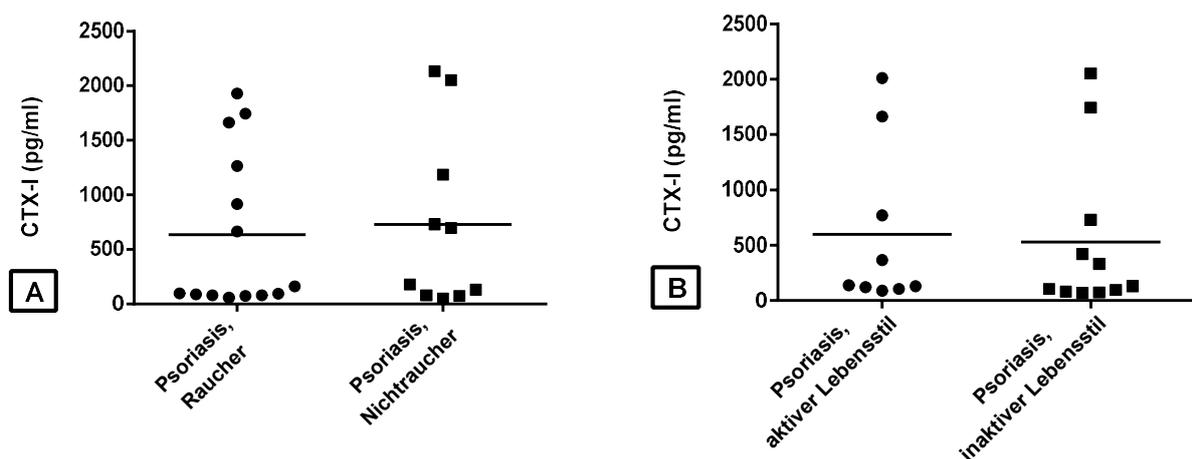


**Abbildung 17: CTX-I Serumkonzentrationen zeigen keinen Zusammenhang mit der Gesamtleukozytenzahl.** Korrelation zwischen CTX-I und Gesamtleukozytenzahl ( $r$  = Korrelationskoeffizient nach Pearson). Die CTX-I-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt. Die Gesamtleukozytenzahl wurde mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum.

### 4.2.6 CTX-I-Serumkonzentrationen in Zusammenhang mit den äußeren Einflussfaktoren Tabakkonsum und inaktiver Lebensstil

Tabakkonsum und ein inaktiver Lebensstil wirken sich bekanntermaßen negativ auf die Knochenqualität aus <sup>83,55</sup>. Interessanterweise sind ebendiese Verhaltensgewohnheiten bei Psoriasis-Patienten vermehrt zu beobachten <sup>2,71</sup>. Untersucht man im Hinblick auf diese Tatsache die CTX-I-Serumwerte aller Psoriasis-Patienten mit anamnestisch aktuellem oder vergangenem Tabakkonsum ( $n = 14$ ) im

Vergleich zu allen Psoriasis-Patienten ohne Tabakkonsum ( $n = 10$ ), zeigt sich in unserer Studie dennoch kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,7688$ ) in den CTX-I-Serumkonzentrationen (Abbildung 18 Abbildung A). Die Patienten mit Tabakkonsum zeigen Werte von  $637,2 \pm 723,7$  pg/ml und die Patienten ohne Tabakkonsum weisen Konzentrationen von  $730,9 \pm 810,1$  pg/ml auf. Auch bei der Unterteilung hinsichtlich eines inaktiven oder aktiven Lebensstils zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Unter-Kohorten ( $p = 0,4907$ ), wie in Abbildung 18 B dargestellt. Die Patienten mit aktivem Lebensstil ( $n = 9$ ) weisen CTX-I-Serumkonzentrationen von  $599,4 \pm 739,6$  pg/ml auf, die Patienten mit inaktivem Lebensstil ( $n = 11$ ) zeigen CTX-I-Werte von  $530,2 \pm 709,6$  pg/ml. In diesem Zusammenhang muss jedoch der Tatsache Beachtung geschenkt werden, dass nicht von allen Studienteilnehmern eine Aussage bezüglich des Tabakkonsum und des Lebensstils getroffen wurde.



**Abbildung 18:** CTX-I-Serumkonzentrationen zeigen keinen Unterschied zwischen Psoriasis vulgaris Patienten mit/ohne Tabakkonsum (A) oder mit aktivem/inaktivem Lebensstil (B). CTX-I-Serumkonzentrationen wurden mittels ELISA bestimmt. Jeder Punkt repräsentiert ein Individuum.

## 5 Diskussion

Psoriasis ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die mit einer Vielzahl an Komorbiditäten verknüpft ist, wie Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Morbus Crohn, Uveitis und psychiatrischen Erkrankungen<sup>69</sup>. Des Weiteren konnte Psoriasis als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen identifiziert werden. Interessanterweise sind die an der Psoriasis-Pathogenese beteiligten Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  und IL-17 ebenfalls dafür bekannt, den

Knochenstoffwechsel zu beeinflussen <sup>56</sup>. In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass Psoriasis vulgaris den Knochenstoffwechsel beeinflusst. Wir beobachteten bei unseren Patienten verringerte Konzentrationen des Knochenaufbaumarkers P1NP, unabhängig von Geschlecht und BMI, wohingegen sich der Knochenabbaumarker CTX-I unverändert im Vergleich zu gesunden Kontroll-Personen zeigte.

Die Auswahl und Einteilung des Patientenkollektivs unserer Studie erfolgte anhand wichtiger Einflussfaktoren des Knochenstoffwechsels wie postmenopausalem Östrogenmangel bei Frauen, Alter, Geschlecht und BMI. Die gesunde Kontroll-Kohorte wurde entsprechend alters-, geschlechts-, und BMI-gematcht ausgewählt, um Konzentrationsunterschiede der Knochenmarker aufgrund von Inhomogenität der Kohorten untereinander möglichst gering zu halten. Auch wurden Patienten mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus nicht in die Studie eingeschlossen. Diese Erkrankung beeinflusst bekanntermaßen die Knochenqualität <sup>84–86</sup> und somit wäre keine Differenzierung zwischen Diabetes mellitus- und Psoriasis-bedingten Veränderungen von P1NP- und CTX-I-Leveln möglich gewesen.

Die aktuelle Datenlage liefert bisher kontroverse Ergebnisse bezüglich des Einflusses von Psoriasis auf den Knochenstoffwechsel und des Osteoporoserisikos von Psoriasis-Patienten. So konnte die HUNT3 - Studie aus Norwegen von Modalsli et al. unter 48194 Studienteilnehmern, darunter 2804 Psoriasis-Patienten, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Psoriasis und verminderter Knochendichte (BMD T-Score), der Prävalenz für Osteoporose oder dem Frakturrisiko feststellen <sup>87</sup>. Der fehlende Zusammenhang zwischen Psoriasis und Osteoporose wurde von weiteren kleineren Studien bestätigt <sup>88, 89</sup>. So wurden keine Veränderungen in der Knochenarchitektur bei Psoriatikern im Vergleich zu gesunden Kontroll-Probanden in der Studie von Kojican et al. festgestellt. Die untersuchte Knochenarchitektur des distalen Radius zeigte keinen signifikanten, trabekulären Knochenverlust im Vergleich zu gesunden Kontroll-Personen <sup>14</sup>. Bei postmenopausalen Frauen stellten Osmancevic et al. sogar erhöhte Knochendichtewerte bei Psoriasis-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Probandinnen fest <sup>90</sup>. Unsere Ergebnisse hingegen sprechen für einen verminderten Knochenaufbau bei Patienten mit Psoriasis vulgaris. Die Daten unserer Studie zeigen, dass Psoriasis-Patienten signifikant erniedrigte Serumwerte

des Knochenaufbaumarkers P1NP aufweisen, wohingegen die CTX-I-Werte, die den Knochenabbau widerspiegeln, im Vergleich zu der gesunden Kontroll-Kohorte unverändert sind. Dies lässt vermuten, dass bei der chronisch-entzündlichen Erkrankung Psoriasis vulgaris begleitend Knochenstoffwechselveränderungen auftreten, welche verminderten Knochenaufbau bei gleichbleibendem Knochenabbau nach sich ziehen. Hierdurch käme es also zu einem Ungleichgewicht in dem dynamischen Prozess des Knochenumbaus mit einem Netto-Verlust an Knochensubstanz. Unsere Untersuchungsergebnisse werden durch Studien gestützt, die bereits einen signifikanten Zusammenhang zwischen Knochenstoffwechselveränderungen und Psoriasis aufzeigen konnten. So beobachteten Pedreira et al. zwar keine abweichenden Knochendichtewerte bei postmenopausalen Psoriasis-Patientinnen, jedoch eine erhöhte Prävalenz für osteoporotische Frakturen <sup>23</sup>. Die Daten zweier weiterer groß angelegter Bevölkerungsstudien unterstützen ebenfalls die Annahme eines möglichen Zusammenhangs zwischen Psoriasis und Osteoporose. So stellten Keller et al. eine signifikante, geschlechterunabhängige Assoziation zwischen Osteoporose und zuvor diagnostizierter Psoriasis fest. Hierzu untersuchten sie im Rahmen einer bevölkerungs-assoziierten Fall-Kontroll-Studie die Daten von 17507 Osteoporose-Patienten im Vergleich zu 52521 Personen ohne Osteoporose und konnten eine signifikant höhere Prävalenz an zuvor diagnostizierter Psoriasis bei den Osteoporose-Patienten in beiden Geschlechtern feststellen <sup>64</sup>. Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen, dass Psoriasis-Patienten unabhängig vom Geschlecht verminderte Serumlevels an P1NP aufweisen und somit unter Umständen ein erhöhtes Risiko für Osteoporose aufweisen. In einer großen Querschnittsstudie in den USA untersuchten Kathuria et al. über sieben Jahre anhand von 183725 Psoriasis-Patienten und 28765 Psoriasis-Arthritis-Patienten ebenfalls den möglichen Zusammenhang zu Knochenveränderungen. Hierbei konnten höhere Raten an Osteopenie, Osteoporose, Osteomalazie und ankylosierender Spondylitis sowohl bei Psoriasis als auch Psoriasis-Arthritis-Patienten festgestellt werden, was sich in den verschiedenen Studienjahren jeweils bestätigte <sup>54</sup>. Dies stützt ebenfalls unsere Studienergebnisse, welche verminderte Knochenaufbaumarker bei Psoriasis-Patienten zeigen. Interessanterweise wiesen in der Studie von D'Epiro et al. Psoriasis-Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose eine signifikant längere Krankheitsdauer der Psoriasis

auf, verglichen zu Psoriasis-Patienten ohne pathologische Knochenveränderungen, was die Notwendigkeit einer frühen diagnostischen Evaluation des Knochenmetabolismus bei Psoriasis-Patienten hervorhebt <sup>91</sup>.

Da ein Einfluss des Geschlechts auf den Knochenstoffwechsel bekannt ist, erfolgte ebenfalls eine geschlechtergetrennte Auswertung der Serumanalysen. Die Beobachtung von signifikant niedrigeren P1NP-Werten und im Vergleich zur Kontroll-Kohorte unveränderten CTX-I-Werten bestätigte sich auch hier. Hiermit lässt sich ein geschlechterabhängiger Effekt als Ursache der veränderten Knochenmarker weitestgehend ausschließen. Des Weiteren sind altersabhängige Veränderungen durch alters-gematchte Kohorten, sowie durch die Limitierung auf ein Höchstalter von 60 Jahren bei Männern und auf 55 Jahren bei Frauen, begrenzt. Östrogen ist ein bedeutender Mediator im Knochenstoffwechsel <sup>61</sup> und ein entsprechender Mangel ist bei 50 % aller postmenopausalen Frauen ursächlich für Osteoporose. Man weiß, dass sowohl Knochenresorptionsrate, als auch Knochenbildungsrate bei postmenopausaler Osteoporose erhöht sind, wobei die gesteigerte Knochenresorption die Knochenbildung übersteigt und somit ein Netto-Verlust an Knochenmaterial entsteht <sup>59</sup>. Verschiedene Studien bezüglich Östrogen-vermittelter Knochenprotektion weisen darauf hin, dass Östrogen die Produktion von IL-1, TNF- $\alpha$  und IL-6 in Monozyten, Osteoblasten und Stromazellen unterdrückt. In Übereinstimmung hiermit lässt sich eine erhöhte Freisetzung von IL-1 und TNF- $\alpha$  aus humanen peripheren Blutmonozyten von ovariektomierten, prämenopausalen Frauen feststellen <sup>92</sup>. Um mögliche Effekte eines postmenopausalen Östrogenmangels auf den Knochenstoffwechsel auszuschließen, wurden nur prämenopausale Frauen mit einem Alter unter 55 Jahren in unsere Studie eingeschlossen. Aber auch das Lebensalter an sich nimmt unabhängig vom Geschlecht Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. Bereits ab dem 20. Lebensjahr kommt es zu einem geschlechterunabhängigen, jedoch altersabhängigen Knochenverlust, bereits lange vor dem Auftreten hormoneller Veränderungen <sup>93</sup>. Dieser Knochenverlust steigt mit dem Alter weiter an, da sich einerseits die Osteoblastenaktivität sowie -anzahl reduziert und andererseits sich die Osteoklastenaktivität sowie -anzahl erhöht <sup>57,58</sup>. Auch bei Männern zeigt sich eine Korrelation zwischen Lebensalter und Knochenschwund, welcher jedoch deutlich geringer als bei Frauen ausgeprägt ist. Männer zeigen während der Alterung einen Verlust an sowohl trabekulärem als auch kortikalem Knochen, was zu einer erhöhten

Porosität der kortikalen Anteile führt und in einem erhöhten Frakturrisiko ab einem Alter von 70 Jahren resultiert. Wie auch bei den Frauen ist der altersbedingte Knochenverlust bei Männern auf einen Mangel an sexuellen Steroidhormonen zurückzuführen, welche essenziell für Knochenwachstum und Knochenerhalt sind <sup>66</sup>. Diese altersabhängigen Veränderungen führen durch kortikale Ausdünnung, erhöhte kortikale Porosität, Ausdünnung der Trabekel und verminderte trabekuläre Konnektivität zu einer reduzierten Knochenqualität und -stabilität <sup>93</sup>. Aus diesem Grund wurden nur Frauen unter 55 Jahren und Männer unter 60 Jahren in die Studie eingeschlossen und die Kontroll-Kohorte alters-gematcht ausgewählt. Da wir auch in den geschlechtergetrennten Kohorten signifikant niedrigere P1NP-Werte und im Vergleich zu den Kontroll-Kohorten unveränderte CTX-I-Werte beobachten konnten, ist davon auszugehen, dass die Veränderungen der Serummarker in der Gesamtkohorte nicht auf geschlechter- oder altersabhängige Effekte zurückzuführen sind, sondern dass Psoriasis vulgaris unabhängig vom Alter und Geschlecht Einfluss auf den Knochenstoffwechsel nimmt.

Da auch das Körpergewicht einen deutlichen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel ausübt <sup>58</sup>, erfolgte ebenfalls eine Unterteilung nach normalgewichtigen ( $BMI \leq 25$ ) und übergewichtigen ( $BMI > 25$ ) Personen. Es ist bekannt, dass Körpergewicht und BMI positiv mit der Knochendichte und Knochenmasse korrelieren <sup>58</sup>. Lange Zeit ging man deshalb davon aus, dass chronische Adipositas ein protektiver Faktor für Knochenverlust und Osteoporose sei <sup>66</sup>, unter anderem aufgrund der mechanischen Stimulation des Knochens <sup>58</sup>. Übergewichtige, postmenopausale Frauen sind oft von Hypertension, Dyslipidämie, Diabetes Mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen betroffen, wohingegen man sie als geschützt gegenüber Osteoporose betrachtete <sup>66</sup>. Im Gegensatz dazu gibt es jedoch zunehmend Hinweise darauf, dass abdominales Fettgewebe ein Risikofaktor für reduzierte Knochendichte und Osteoporose bei Mann und Frau sein könnte <sup>66</sup>. So zeigten durch eine sehr fettreiche Ernährung übergewichtige Mäuse ein stark reduziertes Knochenvolumen sowie eine ebenfalls stark erniedrigte Knochenbildung <sup>94,95</sup>. Um einen möglichen Einfluss des BMIs auf den Knochenstoffwechsel auszuschließen wurde die Kontroll-Kohorte BMI-gematcht ausgewählt (siehe Abschnitt 3.1.4, Kohortencharakterisierung) und anschließend die Serumwerte der Knochenstoffwechselmarker nach entsprechenden Unter-Kohorten ( $BMI \leq 25$ : normalgewichtig;  $BMI > 25$ : übergewichtig) <sup>72</sup> ausgewertet. Hierbei zeigten

sich bei normalgewichtigen Kontroll-Personen im Vergleich zu normalgewichtigen Psoriasis-Patienten signifikante Unterschiede in den P1NP-Serumleveln. Diese signifikante Reduktion der P1NP-Serumkonzentrationen bei Psoriasis zeigte sich ebenfalls bei entsprechenden Unter-Kohorten mit einem BMI > 25. Dies lässt vermuten, dass die P1NP-Konzentrationsveränderungen BMI-unabhängig auftreten, da sie sowohl in der Gesamt-Kohorte als auch in den BMI-Unterkohorten nachweisbar sind. Bei weiterer Unterteilung nach Geschlecht und BMI zeigten sich ebenfalls bei den Patienten mit Psoriasis signifikante beziehungsweise tendenziell verringerte P1NP-Serumlevel, entsprechend unserer Annahme, dass die Knochenneubildung bei Psoriasis-Patienten beeinflusst sein könnte. Es muss jedoch beachtet werden, dass durch die Gruppenunterteilung die Personenzahl je Gruppe sehr klein wird und damit die statistische Aussagekraft begrenzt ist. Eine weiterführende Analyse diesbezüglich mit einer größeren Patientenzahl wäre von Vorteil, um zuverlässigere Aussagen zu ermöglichen.

Bei entsprechender Auswertung der CTX-I-Serumlevel bei Aufteilung nach Geschlecht und BMI konnten keine signifikanten Veränderungen des Knochenabbaumarkers im Vergleich zur jeweiligen Unter-Kohorte gesunder Probanden gemessen werden. Dies lässt vermuten, dass die Erkrankung Psoriasis vulgaris lediglich zu einer Hemmung des Knochenaufbaus führt, was sich in den veränderten P1NP-Werten niederschlägt und keinen Einfluss auf den Knochenabbau nimmt, was sich in den unveränderten CTX-I-Serumleveln widerspiegelt. Diese Aussage wird durch eine Studie von Uluckan et al. <sup>96</sup> gestützt. Jedoch zeigte sich bei den männlichen, normalgewichtigen Psoriasis-Patienten eine signifikante Verminderung der CTX-I-Konzentrationen in unserer Studie. Eine mögliche Erklärung könnte in der geringen Gruppengröße sowie der Inhomogenität dieser Unter-Kohorte liegen, welche sowohl bezüglich des Alters als auch des BMIs signifikante Unterschiede aufweist. Eine größere Studien-Kohorte könnte diesbezüglich anhand größerer Unter-Kohorten weiterführende Ergebnisse mit höherer statistischer Aussagekraft liefern.

Des Weiteren untersuchten wir die Knochenstoffwechselveränderungen im Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer, Erkrankungsschwere sowie in Bezug auf Entzündungsparameter. In unserer Kohorte konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen der Erkrankungsschwere anhand des PASI, BSA und PGA oder der

Erkrankungsdauer und dem Knochenaufbaumarker P1NP feststellen. Auch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den P1NP-Serumkonzentrationen und der Gesamtleukozytenzahl im Blut der Psoriasis-Patienten. Die Anzahl der im Blut zirkulierenden Leukozyten spielt eine zentrale Rolle bei entzündlichen Erkrankungen und korreliert positiv mit der Intensität der inflammatorischen Antwort. Dies ist auch bei der chronisch-entzündlichen Erkrankung Psoriasis zu beobachten<sup>82</sup>: So konnten Kim et al.<sup>97</sup> signifikant höhere Gesamtleukozytenzahlen bei Patienten mit Psoriasis vulgaris nachweisen sowie eine positive Korrelation zwischen Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio und PASI, einem Marker der Erkrankungsschwere. Einerseits lässt der von uns beobachtete fehlende Zusammenhang zwischen dem Knochenaufbaumarker P1NP und der Erkrankungsschwere, Erkrankungsdauer sowie der Gesamtleukozytenzahl vermuten, dass die Psoriasis-Erkrankung unabhängig von ihrer Schwere und Dauer den Knochenaufbau beeinflusst. Diese Daten legen nahe, dass eine konsequente antipsoriatische Therapie sowie ein frühzeitiges Screening der Knochenqualität bei Psoriasis-Patienten hilfreich sein könnten, da der Knochenstoffwechsel unabhängig von der Erkrankungsschwere beeinflusst scheint. Andererseits muss bei der Betrachtung unserer Studienergebnisse beachtet werden, dass keine Patienten mit einem PASI < 5 in der Studie vertreten waren und dass bei Systemtherapie im vorangegangenen Jahr nur ein Studieneinschluss bei einem PASI >7 erfolgte. Zukünftige Studien sollten Patienten mit mildem Krankheitsverlauf einschließen, um gerade deren Risiko des veränderten Knochenumsatzes im Bezug auf die Krankheitsaktivität, einschließlich des Entzündungsstatus, evaluieren zu können. Außerdem muss beachtet werden, dass die Gesamt-Kohorte der vorliegenden Studie sehr heterogen ist und Patienten verschiedenen Geschlechts und verschiedener Konstitution (BMI) enthält. Die diesbezüglich homogeneren Unterkohorten konnten aufgrund der geringen Fallzahlen keiner Korrelationsanalyse zugeführt werden. Auch war eine Unterteilung nach verschiedenen vorangegangenen Therapiearten nicht durchführbar, wodurch ein möglicher Einfluss der jeweiligen Behandlung auf den Knochenstoffwechsel hätte näher untersucht werden können. Bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Knochenabbaumarker CTX-I und der Erkrankungsschwere anhand des PASI, BSA und PGA konnten wir keine statistisch signifikante Korrelation beobachten. Auch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den CTX-I-Serumleveln der Psoriasis-

Patienten und der Gesamtleukozytenzahl im Blut. Jedoch erreichte die Korrelationsanalyse bezüglich des Zusammenhangs zwischen CTX-I-Serumleveln und Erkrankungsdauer beinahe statistische Signifikanz ( $p = 0,06057284$ ;  $r = -0,4505955$ ). Dies steht im Einklang mit bereits veröffentlichten Daten, die hohe CTX-I-Level im jungen Erwachsenenalter und ein anschließendes Absinken der CTX-I-Serumlevel darstellen. Ein Minimum der CTX-I-Werte konnte zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr beobachtet werden, mit einem anschließenden Anstieg bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 70. Lebensjahr<sup>98</sup>. So lässt sich der von uns beobachtete tendenzielle Zusammenhang zwischen sinkenden CTX-I-Leveln und Krankheitsdauer eher auf das steigende Lebensalter im Krankheitsverlauf, als auf die Krankheitsdauer an sich zurückführen und deckt sich mit unserer Beobachtung, dass CTX-I-Werte bei Psoriasis-Patienten unverändert sind, da keine postmenopausalen Frauen oder Männer über 60 Jahren in unsere Studie eingeschlossen waren.

Weiterhin lässt sich sagen, dass die von uns vorgefundenen Konzentrationsunterschiede von P1NP nicht auf eine Gelenkbeteiligung der Psoriasis-Patienten zurückzuführen sind, da lediglich drei Patienten mit diagnostizierter Psoriasis-Arthritis in die Studie eingeschlossen waren. Idealerweise hätte entweder eine Unterteilung nach Patienten mit und ohne Gelenkbeteiligung erfolgen sollen, was in der vorliegenden Studie aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich war, oder Patienten mit Psoriasis arthropathica hätten von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden müssen. Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie besteht darin, dass nur diejenigen Patienten mit Systemtherapie im vergangenen Jahr in die Studie eingeschlossen wurden, welche zum Zeitpunkt der Studienanfrage einen PASI  $> 7$  aufwiesen. Auf diese Weise sollte durch die hohe Krankheitsaktivität trotz Systemtherapie ein deutlicher Einfluss durch die Psoriasis auf den Knochenstoffwechsel sichergestellt werden. Ein möglicher Einfluss der Systemtherapie auf den Knochenstoffwechsel lässt sich nicht endgültig ausschließen, jedoch zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den P1NP- und CTX-I-Serumleveln zwischen Patienten mit Systemtherapie im vergangenen Jahr und Patienten ohne Systemtherapie im vergangenen Jahr. Auch konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des PASI zwischen diesen beiden Kohorten festgestellt werden. Insbesondere bezüglich der systemischen Anwendung von Glukokortikoiden ist ein

osteoporotischer Effekt bekannt<sup>46</sup>. In unserer Kohorte war jedoch nur ein Patient inkludiert, der systemisch Glukokortikoide erhielt, sodass die P1NP- und CTX-I-Konzentrationsveränderungen der Psoriasis-Kohorte im Vergleich zu der gesunden Kontroll-Kohorte nicht auf diesen Effekt zurückzuführen sind. Eine weitere Schwierigkeit der vorliegenden Studie liegt darin, dass Psoriasis-Patienten Risikofaktoren für reduzierte Knochendichte aufweisen: niedrige Vitamin D Level und hohe Raten an Zigarettenrauchern<sup>54</sup>. Tabakkonsum wirkt sich bekanntermaßen negativ auf die Knochenqualität aus<sup>83</sup>. Eine entsprechende Analyse nach Aufteilung der Psoriasis Patienten in Unter-Kohorten mit und ohne Tabakkonsum zeigen dennoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich beider Knochenstoffwechselmarker. Dem Umstand, dass nicht alle Studienteilnehmer bezüglich des Tabakkonsums eine Angabe machten, sollte jedoch in diesem Zusammenhang Beachtung geschenkt werden. Für einen physiologischen Knochenumbau ist zudem körperliche Betätigung essenziell. Studien konnten jedoch zeigen, dass Psoriasis-Patienten eine niedrigere kardiovaskuläre Fitness aufweisen<sup>54</sup>, weniger sportlich aktiv sind<sup>71</sup> und somit der Knochenumbau weniger belastungsabhängig stimuliert wird. Bei entsprechender Aufteilung der Psoriasis-Patienten in Unter-Kohorten mit aktivem und inaktivem Lebensstil zeigte sich dennoch weder bezüglich der P1NP- noch der CTX-I-Serumlevel ein signifikanter Unterschied. Es ist jedoch erneut festzuhalten, dass nicht alle Studienteilnehmer hinsichtlich ihres Lebensstils eine Aussage trafen. Ein möglicher Einfluss dieser genannten Faktoren auf die Knochenstoffwechselmarker ist in unserer Studie also nicht vollständig auszuschließen. Auch wurden die Blutproben nicht zu immer der gleichen Uhrzeit entnommen, sondern in einem Zeitfenster zwischen 14 und 18 Uhr. So können tageszeitliche Schwankungen bei CTX-I<sup>46</sup> nicht ausgeschlossen werden. Da ein Großteil der Patienten über die dermatologische Ambulanz der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des Universitätsklinikums Leipzig in die Studie eingeschlossen wurde, konnten zudem keine Nüchternblutproben gewonnen werden. Dies kann zu verminderten CTX-I-Werten führen<sup>99</sup>.

Die Interpretation unserer Studienergebnisse ließe sich idealerweise anhand von Knochendichtemessungen überprüfen, beispielsweise hinsichtlich der Fragestellung, ob sich der verringerte Knochenaufbau in einer verringerten Knochendichte niederschlägt und in einem solchen Maße, dass er messbar wäre. Eine Knochendichtemessung (DXA), welche den eigentlichen Goldstandard zur Evaluation

der Knochenqualität darstellt, hätte diesen möglichen, direkten Zusammenhang zwischen Psoriasis vulgaris, den veränderten Knochenstoffwechselmarkern sowie der tatsächlichen Knochendichte darstellen können. Da eine Strahlenbelastung durch entsprechende Knochendichtemessungen jedoch ohne klinische Indikationsstellung ethisch schwer vertretbar ist und die Messung der Knochenmarker ohne Strahlenbelastung möglich ist, wurde hiervon abgesehen. Des Weiteren wäre von Interesse, ob sich nicht nur die Knochendichte, sondern auch die Knochenarchitektur verändert und möglicherweise infolgedessen instabil wird. Dies ließe sich anhand hochauflösender peripherer quantitativer Computertomografie (HR-pQCT) evaluieren<sup>14</sup>. Neben der Messung der Knochenmineraldichte als Goldstandard oder der Knochenarchitektur anhand des HR-pQCT erlauben Knochenbiomarker eine spezifische und sensitive Analyse des Knochenumsatzes. Im Gegensatz zu den statischen Messungen wie DXA können Knochenmarker wichtig für die Bestimmung der Dynamik des metabolischen Ungleichgewichts sein<sup>46</sup> und sind mit keiner Strahlenbelastung für die Patienten verbunden. So zeigen beispielsweise postmenopausale Frauen mit niedrigen Knochenmineraldichtewerten (BMD) niedrigere P1NP-Levels, als solche Frauen mit normalen Knochenmineraldichtewerten<sup>100</sup>. Auch bestätigten epidemiologische Studien einen starken Zusammenhang zwischen Knochenumsatzmarkern und reduziertem Frakturrisiko unter Osteoporose-Therapie<sup>101, 99</sup>. Aus diesem Grund werden Serummarker des Knochenstoffwechsels unterstützend bei Osteoporosetherapien herangezogen und zur Überwachung anaboler und antiresorptiver Osteoporosebehandlungen eingesetzt<sup>102</sup>.

Knochenbiomarker werden im Prozess des Knochen-Remodelings in Form von Knochenaufbau-, Knochenresorptions- und Knochenregulationsmarkern freigesetzt<sup>101, 99</sup>. Knochenaufbaumarker sind entweder Produkte der Kollagen-Neusynthese, wie zum Beispiel Propeptide des Kollagens Typ 1 (P1NP und P1CP) oder osteoblasten-bezogene Proteine wie Osteocalcin (OC) und die knochenspezifische alkalische Phosphatase (B-ALP)<sup>70, 46</sup>. Die Entscheidungsfindung bezüglich der Auswahl der Knochenstoffwechselmarker P1NP und CTX-I soll im Folgenden dargestellt werden.

Der von uns gewählte Knochenaufbaumarker P1NP, das Prokollagen Typ 1-amino-terminale Propeptid, entsteht in stöchiometrischem Verhältnis zur Kollagen Typ 1-Synthese und ist spezifisches Produkt proliferierender Osteoblasten und Fibroblasten im Rahmen posttranslationaler Spaltung<sup>101</sup>. Typ 1-Kollagen, welches ein Molekulargewicht von 300 kD besitzt, wird von Osteoblasten in Form eines größeren Vorläufer-Proteins, welches als Prokollagen I bezeichnet wird und ein Molekulargewicht von 450 kD besitzt, synthetisiert. Die carboxy- und aminoterminalen Enden des Prokollagen I werden während der extrazellulären Prozessierung vor der Einlagerung in die wachsenden Fibrillen und deren Einbau in die Knochenmatrix enzymatisch „geschnitten“. Diese Spaltung führt zu zwei relativ großen Extensionspeptiden, welche das carboxyterminale Propeptid von Prokollagen I (P1CP) mit einem Molekulargewicht von 100 kD und das aminoterminalen Propeptid von Prokollagen Typ 1 (P1NP) mit einem Molekulargewicht von 35 kD sind. P1CP ist ein globuläres Protein, welches aus drei Untereinheiten besteht, die über Disulfid-Brücken miteinander verbunden sind, welche wiederum posttranslational mit Kohlenhydratseitenketten modifiziert werden, welche einen hohen Anteil an Mannose enthalten. P1CP-Clearance geschieht über Mannose-Rezeptoren auf Leberendothelzellen. Die Struktur von P1NP hingegen beinhaltet eine helikale Region, welche ähnlich zu der des Kollagens ist, und die zu einer vergrößerten Molekülstruktur beiträgt, sodass P1NP die Merkmale deutlich größerer Proteine aufweist. Zum Beispiel weist P1NP zwar ein Molekulargewicht von 30 kD auf, wird jedoch nicht von der Niere ausgeschieden. Des Weiteren eluiert P1NP bei Größenausschluss-Chromatografie zusammen mit IgG, welches ein fünffach höheres Molekulargewicht von 150 kD besitzt. P1NP besitzt nur wenige Kohlenhydrat-Seitenketten und wird über das Scavenger-System der Leberendothelzellen ausgeschieden<sup>46</sup>. Da beide Propeptide, sowohl P1NP als auch P1CP, bei der Neu-Synthetisierung von Kollagen in stöchiometrischem Verhältnis anfallen, können diese beiden Propeptide zur quantitativen Messung neu gebildeten Kollagens Typ 1 verwendet werden. Obwohl Prokollagen Typ 1 auch aus anderen Quellen, wie Haut, Blutgefäßen und Faserknorpel stammen kann, tragen diese jedoch nur sehr gering zu dem zirkulierenden Propeptid-Pool bei, da sie einen weitaus niedrigeren Umsatz als Knochen aufweisen<sup>70</sup>. Typ 1 Kollagen umfasst den Hauptteil an Matrixproteinen, die während der Bildungsphase im Knochenumbau-Zyklus produziert werden, weshalb die Messung an freigesetztem

P1CP- und P1NP-Fragmenten in den Kreislauf gute Marker für die Knochenbildung sind <sup>46</sup>. Beide Propeptide werden aktuell über spezifische Immunoassays gemessen. Verschiedene Studien zeigten gute Korrelationen zwischen dem Serumlevel an P1CP und der Rate an Knochenneubildung. Während jedoch die klinische Relevanz von P1CP in der Evaluierung metabolischer Knochenerkrankungen noch mit großer Skepsis gesehen wird, scheint das Serumlevel an P1NP von größerer diagnostischer Gültigkeit zu sein. Aus praktischer Sicht bieten die Propeptide den Vorteil, dass lange Transport- und Lagerungszeiten gut toleriert werden. Die Konzentration der Propeptide wird jedoch durch die Leberfunktion beeinflusst <sup>70</sup>. Wir haben uns für P1NP als Knochenaufbaumarker entschieden, da er bevorzugt in der klinischen Anwendung eingesetzt wird <sup>101, 99</sup>, eine hohe diagnostische Gültigkeit aufweist, eine hohe Toleranz gegenüber langer Lagerungszeiten besteht <sup>70</sup> und ein von IOF (International Osteoporosis Foundation), IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) und NBHA (National Bone Health Alliance) empfohlener Referenzstandard für Knochenaufbaumarker ist <sup>63</sup>.

Um jedoch nicht nur einen veränderten Knochenaufbau, sondern auch einen abweichenden Knochenabbau, detektieren zu können, untersuchten wir in unserer Studie neben P1NP als Knochenaufbaumarker auch CTX-I als Knochenabbaumarker. Die meisten biochemischen Marker der Knochenresorption beziehen sich auf Kollagenabbauprodukte, wie zum Beispiel Hydroxyprolin oder verschiedene Kollagen-Telopeptide (CTX-I und NTX-I). Andere Knochenabbaumarker beinhalten nicht-kollagene Matrixproteine, wie zum Beispiel das Knochen Sialoprotein (BSP) oder osteoklastenspezifische Enzyme, wie die Tartrat-resistente saure Phosphatase <sup>70, 99</sup>.

Der in unserer Studie gewählte Knochenabbaumarker CTX-I (carboxyterminal cross-linked telopeptide of type I collagen) ist ein Produkt des Osteoklasten-vermittelten Abbaus von Kollagen Typ-1 während des Knochenresorptionsprozesses <sup>46</sup> und wird durch die Aktivität von Cathepsin K in den Kreislauf freigesetzt <sup>101</sup>. Diese Fragmente sind hoch knochenspezifisch, da Osteoklasten an keinen anderen Abbauprozessen als denen von Kollagen Typ 1-haltigen Geweben mitwirken. Die Serumanalysen scheinen tageszeitlich zu variieren und sind erhöht, wenn die glomeruläre Filtrationsrate erheblich eingeschränkt ist <sup>46</sup>. Studien konnten zeigen, dass CTX-I ein spezifischer und sensitiver Biomarker für Knochenresorption ist und sehr frühzeitig

eine Antwort auf Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausaler Osteoporose anzeigen kann<sup>99</sup>. Auch besteht die Empfehlung durch IOF, IFCC und NBHA für CTX-I als Referenzstandard für Knochenabbaumarker<sup>63</sup>. Aufgrund dieser Empfehlung, seiner hohen Spezifität<sup>99</sup>, aber auch angesichts der Tatsache, dass CTX-I eine hohe Toleranz gegenüber langen Lagerungszeiten von bis zu drei Jahren aufweist<sup>103</sup>, haben wir uns für CTX-I als Knochenabbaumarker entschieden.

Im Rahmen unserer Studie wurden anhand der von uns ausgewählten Knochenstoffwechsellmarker P1NP und CTX-I der Zusammenhang zwischen Psoriasis vulgaris und dem Knochenstoffwechsel untersucht, da Psoriasis vulgaris eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung ist, die mit systemischer Inflammation einhergeht<sup>69</sup>. Entzündung wiederum konnte als ein wichtiger Risikofaktor für Osteoporose identifiziert werden und ein Zusammenhang zwischen chronischer Entzündung und Knochenerkrankungen konnte bereits bei einer Vielzahl an Krankheitsbildern wie rheumatoider Arthritis, Spondyloarthropathien, Parodontose, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, Asthma, COPD oder Alveolitis und renalen Erkrankungen hergestellt werden<sup>55</sup>. Diese Beobachtungen werden von Daten aus Tierstudien gestützt, die systemischen Knochenverlust in experimentellen Arthritis- und Colitis-Modellen zeigen<sup>67, 104</sup>. Epidemiologische Studien liefern zudem Hinweise darauf, dass bereits kleine Levelanstiege systemischer Inflammation zu Knochenverlust führen können und einen unabhängigen Risikofaktor für Frakturen darstellen können<sup>105</sup>. Zudem demonstrierten Schett et al., dass hs-CRP Level ein starker Risikoprädiktor für atraumatische Frakturen in der Allgemeinbevölkerung sind<sup>106</sup>. Der Einfluss von Entzündung selbst auf den Knochen wurde anhand einer im Jahr 2018 veröffentlichten Studie etwas klarer: In der Patienten-Kohorte mit recent-onset rheumatoider Arthritis konnte beschleunigter Knochenverlust eindeutig mit Parametern entzündlicher Aktivität in Verbindung gebracht werden<sup>105</sup>. Knochenverlust könnte also einerseits durch direkte Effekte der Entzündung vermittelt werden, andererseits können zusätzlich Fehlernährung, vermindertes Körpergewicht, verminderte körperliche Aktivität und eine Langzeitanwendung von Glukokortikoiden zu dem entzündungs-assoziierten Knochenverlust beitragen<sup>55</sup>.

Proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1 $\beta$  sind wichtige Mediatoren der Knochenresorption indem sie die Osteoklastendifferenzierung, -aktivierung sowie

deren Fortbestand durch eine Steigerung der RANKL-Expression unterstützen und sogleich das des osteoblastischen Überlebens hemmen, was zu einer erhöhten Knochenresorption führt <sup>107</sup>. Unter normalen Umständen wird RANKL durch Osteoblasten freigesetzt, dennoch können unter entzündlichen Bedingungen eine Reihe inflammatorischer Zellen und Fibroblasten ebenfalls RANKL exprimieren <sup>96</sup>. Des Weiteren ist unter chronisch-entzündlichen Bedingungen die enge Verzahnung zwischen Knochenaufbau und -abbau durch Mechanismen gestört, die bis heute noch wenig verstanden sind. Man geht davon aus, dass eine erhöhte Knochenresorption bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen nicht durch einen erhöhten Knochenaufbau ausgeglichen wird <sup>55</sup>.

Unsere Daten zeigen jedoch im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen lediglich eine Verminderung des Knochenbildungsmarkers P1NP bei Psoriasis-Patienten unabhängig von Geschlecht, Alter und BMI, wohingegen CTX-I als Knochenabbaumarker unverändert ist. Diese Ergebnisse werden unter anderem durch eine Studie von Uluckan et al. gestützt, welche reduziertes Knochenvolumen, verminderte Knochenstrabekel sowie verminderte P1NP-Level bei Psoriasis-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontroll-Personen feststellte <sup>108</sup>. Dabei konnte IL-17 als Schlüsselmolekül für Psoriasis-bedingten Knochenverlust identifiziert werden <sup>108</sup>, indem es den Wnt-Signalweg in Osteoblasten und Osteozyten hemmt, was zu einer verringerten funktionellen Aktivität dieser Zellen und damit zu einer verminderten Knochenbildung in vivo führt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass unter entzündlichen Bedingungen nicht nur Th17-Zellen, sondern auch sich in der Haut befindliche Zellen wie Keratinozyten,  $\gamma\delta$ -T-Zellen und Innate lymphoide Zellen (ILCs) ebenfalls IL-17A freisetzen können, welches systemisch wirken und somit Osteoblasten und Osteozyten in ihrer Funktion anhand des Wnt-Signalwegs inhibieren kann <sup>108</sup>. Der Knochenaufbau ist der strikten Kontrolle des Wnt-Signalwegs unterstellt, welcher die Funktion der Osteoblasten sowie den Aufbau der Knochenmasse kontrolliert. So führte in der von Uluckan et al. durchgeführten Studie <sup>108</sup> IL-17A in vitro zu vermindertem Wnt-Signaling und umgekehrt konnte die durch Wnt angesteuerte Genexpression und Knochenformation entsprechend in vivo durch die pharmakologische Blockade von IL-17A wieder induziert werden. Veranschaulicht wurde dies bei weiteren Untersuchungen von Uluckan et al. in einer 50 Psoriasis-Patienten und 50 Kontroll-Personen umfassenden Studie <sup>96</sup>. Es konnten erniedrigte

Knochenaufbaumarker (P1NP und OCN) im Serum gemessen werden, wohingegen die Knochenabbaumarker CTX-I und RANKL-/Osteoprotegerin-Ratio unverändert waren. Mittels hochauflösender, peripherer Tomographie (XtremeCT) der Mittelhandknochenköpfchen wurde die Knochenstruktur von Patienten untersucht und ein signifikant niedrigeres Knochenvolumen sowie eine verringerte Anzahl an Knochen trabekeln bei Psoriasis festgestellt. Auch zeigte sich eine Korrelation zwischen vermindertem Knochenaufbau sowie Knochenverlust und erhöhten IL-17A-Leveln <sup>96</sup>. Außerdem konnte bei Inhibition von IL-17 in JunB<sup>Δep</sup>, einem genetischen Mausmodell der Psoriasis, eine Wiederherstellung der Knochenmasse, Knochenbildung sowie der Anlagerungsrate an Knochenmineralien beobachtet werden, was nahe legt, dass IL-17 ein zentrale Position in der Vermittlung der Hautentzündung und des Knochenverlustes einnimmt <sup>108</sup>. Es konnte also gezeigt werden, dass eine chronische Hautentzündung sowohl bei Mensch als auch Maus zu Knochenverlust führt <sup>108</sup>.

Diese von Uluckan et al. erhobenen Daten <sup>108</sup>, sowie die hier dargestellte pathomechanistische Verknüpfung zwischen Psoriasis vulgaris und Veränderungen des Knochenstoffwechsels, stützen die Beobachtungen unserer Studie, dass Psoriasis-Patienten unabhängig von Geschlecht und BMI verminderte P1NP-Werte aufweisen, jedoch keine Veränderung in den CTX-I-Serumleveln zeigen. Bezüglich der Fragestellung nach einer Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch die chronisch-entzündliche Erkrankung Psoriasis vulgaris liefert unsere Studie im Einklang mit bereits veröffentlichten Studien <sup>23,54,64</sup> weitere Indizien hinsichtlich eines gehemmten Knochenaufbaus. In Anbetracht dieses Ungleichgewichts zwischen erniedrigtem Knochenaufbau bei gleichbleibendem Knochenabbau, könnten frühzeitige Vorsorgeuntersuchungen bezüglich der Knochenqualität sowie eine konsequente anti-psoriatische Therapie wichtige Maßnahmen in der Prävention psoriasis-assoziiierter Knochenveränderungen darstellen.

## **6 Zusammenfassung**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades: Dr. med.

### **Der Einfluss von Psoriasis vulgaris auf Serummarker des Knochenstoffwechsels: P1NP und CTX-I**

**Eingereicht von:** Kynast, Tabea

**Angefertigt an:** Universität Leipzig, Medizinische Fakultät  
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

**Betreut von:** PD Dr. rer. nat. Anja Saalbach  
Dr. med. Julia Mentzel

**Datum der Einreichung:** Juni 2020

Psoriasis vulgaris ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, welche mit verdickten, erythematös-schuppigen Plaques und systemischer Inflammation einhergeht<sup>1,2</sup>. Bisher veröffentlichte epidemiologische Studien, sowie Studien an Tiermodellen und Zellkulturen lassen vermuten, dass psoriatische Inflammation den Knochenstoffwechsel verändert. Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurden in der vorliegenden Studie zwei Serummarker des Knochenstoffwechsels, das n-terminale Propeptid des Typ 1-Prokollagens (P1NP) sowie das c-terminale Telopeptid des Typ 1-Kollagens (CTX-I) anhand von 42 Patienten mit Psoriasis vulgaris im Vergleich zu 40 gesunden Kontroll-Probanden mittels ELISA, einem enzymgekoppelten Immunadsorptionstest, analysiert. Unsere Daten zeigen eine Verminderung des Knochenaufbaumarkers P1NP bei Psoriasis-Patienten unabhängig von Geschlecht, Alter und BMI im Vergleich zu gesunden Kontroll-Personen, wohingegen CTX-I als Knochenresorptionsmarker unbeeinflusst bleibt. Dies lässt einen Psoriasis vulgaris-

assoziierten Netto-Verlust an Knochensubstanz bei vermindertem Knochenaufbau und gleichbleibendem Knochenabbau vermuten.

Unsere Studie zeigt, dass sowohl bei männlichen als auch weiblichen Patienten mit Psoriasis vulgaris die Konzentrationen von P1NP signifikant verringert sind. Hinsichtlich der Beeinflussung dieser Marker durch das Körpergewicht zeigte die vorliegende Arbeit, dass sowohl bei übergewichtigen als auch normalgewichtigen Patienten mit Psoriasis vulgaris die P1NP-Konzentrationen erniedrigt sind. Nach Unterteilung der Patienten-Kohorte nach Geschlecht und BMI konnten bei den Patienten mit Psoriasis signifikant bzw. tendenziell verringerte P1NP Serumlevel festgestellt werden, sodass von einem geschlechter- sowie BMI-unabhängigen Effekt der Psoriasis vulgaris ausgegangen werden kann. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass durch die Aufteilung in Unter-Kohorten die Fallzahlen pro Gruppe zum Teil sehr klein werden und damit die statistische Aussagekraft eingeschränkt ist.

Interessanterweise korrelieren die P1NP-Level weder mit der Erkrankungsschwere anhand des PASI (Psoriasis Severity Index), BSA (Body surface area) und PGA (Physician's Global Assessment), noch mit der Erkrankungsdauer oder der Gesamtleukozytenzahl im Blut als Entzündungsparameter<sup>82</sup>. Dies könnte bedeuten, dass bereits eine geringe psoriatische Entzündung beziehungsweise eine kurze Erkrankungsdauer in den Knochenstoffwechsel eingreift und den Knochenaufbau hemmt. Da Psoriasis-Patienten Risikofaktoren für reduzierte Knochendichte aufweisen, wie beispielsweise hohe Raten an Tabakkonsum<sup>54</sup> sowie geringer sportlicher Aktivität<sup>71</sup>, erfolgte eine Analyse der Knochenresorptionsmarker in entsprechenden Unter-Kohorten. Dennoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der P1NP- und CTX-I-Serumwerte zwischen Psoriasis vulgaris Patienten mit/ohne Tabakkonsum und aktivem/inaktivem Lebensstil.

In Zusammenschau unserer hier vorgestellten Daten und anderen bisher veröffentlichten epidemiologischen Studien<sup>23,54,64</sup> sowie Studien an Tiermodellen und Zellkulturen<sup>68,108</sup>, welche unsere Ergebnisse stützen, lässt sich vermuten, dass die psoriatische Entzündung den Knochenstoffwechsel verändert und damit möglicherweise das Osteoporose-Risiko erhöht. Folglich könnte eine konsequente anti-psoriatische Therapie sowie ein frühzeitiges Screening der Knochenqualität hilfreich sein, um psoriasis-assoziierten Knochenveränderungen vorzubeugen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605-1613. doi:10.4049/jimmunol.1800013
2. Johnson MAN, Armstrong AW. Clinical and Histologic Diagnostic Guidelines for Psoriasis: A Critical Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;44(2):166-172. doi:10.1007/s12016-012-8305-3
3. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):645-653. doi:10.1016/j.jaci.2017.07.004
4. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):343-350. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.11.001
5. Weltgesundheitsorganisation. Globaler Bericht zur Schuppenflechte. 2016.
6. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):490-495. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.008
7. Gulbahar S, Koca TT, Tolga B. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanbul.* 2016;3(1):79-82. doi:10.14744/nci.2016.16023
8. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2003;120(4):627-632. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12094.x
9. Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JWN, et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *J Invest Dermatol.* 2004;122(6):1401-1405. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.22607.x
10. Baker H, Ryan TJ. Generalized Pustular Psoriasis: a Clinical and Epidemiological Study of 104 Cases. *Br J Dermatol.* 1968;80(12):771-793. doi:10.1111/j.1365-2133.1968.tb11947.x
11. Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, et al. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. *J Dermatol Sci.* 2003;31(1):59-64. doi:10.1016/S0923-1811(02)00142-1
12. Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, et al. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: Self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology.* 2004;208(1):38-42. doi:10.1159/000075044
13. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):545-568. doi:10.1016/j.rdc.2015.07.001
14. Kocijan R, Englbrecht M, Haschka J, et al. Quantitative and Qualitative Changes of Bone in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. *J bone Miner Res.* 2015;30(10):1775-1783. doi:10.1002/jbmr.2521

15. Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, et al. Polymorphisms Associated with Age at Onset in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *J Immunol Res*. 2015;2015(Table 1):1-8. doi:10.1155/2015/101879
16. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210(3):194-199. doi:10.1159/000083509
17. Božek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools : Psoriasis area and severity index , body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(5):851-856. doi:10.17219/acem/69804
18. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):524-528. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.005
19. Brady SP. Parakeratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(1):77-84. doi:10.1016/S0190-9622(03)02801-9
20. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of Psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59(suppl.1):46-48. doi:10.4081/reumatismo.2007.1s.46
21. Hu SC-S, Lan C-CE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10). doi:10.3390/ijms18102211
22. Hwang ST, Nijsten T, Elder JT. Recent Highlights in Psoriasis Research. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):550-556. doi:10.1016/j.jid.2016.11.007
23. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res*. 2011;13(1):1-7.
24. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2297. doi:10.3390/ijms18112297
25. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New Insights in the Immunologic Basis of Psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(1):3-9. doi:10.1016/j.sder.2010.03.001
26. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
27. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):866-873. doi:10.1038/nature05663
28. Köllisch G, Naderi B, Voelcker V, et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. *Immunology*. 2005;114(4):531-541. doi:10.1111/j.1365-2567.2005.02122.x
29. Elloso MM, Gomez-Angelats M, Fourie AM. Targeting the Th17 pathway in psoriasis. *J Leukoc Biol*. 2012;92(6):1187-1197. doi:10.1189/jlb.0212101
30. Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis : what can rheumatologists learn ? *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):71-78. doi:10.1097/BOR.0000000000000358

31. Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med*. 2007;13(7):836-842. doi:10.1038/nm1605
32. Wolk K, Haugen HS, Xu W, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-  $\gamma$  are not. *J Mol Med*. 2009;87(5):523-536. doi:10.1007/s00109-009-0457-0
33. Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis : topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25:3-8. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04059.x
34. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):137-174. doi:10.1016/j.jaad.2010.11.055
35. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. *S3 - Leitlinie Zur Therapie Der Psoriasis Vulgaris Appendix : „ Topische Therapie , Phototherapie , Sonstige Therapien , Schnittstellendefinition “ Fortbestand Der Empfehlungen Vom Update 2011. ; :1-84.*  
[https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-001a\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2018-02.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-001a_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2018-02.pdf).
36. Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(4):235-245. doi:10.4103/2229-5178.209622
37. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. *S3 - Leitlinie Zur Therapie Der Psoriasis Vulgaris Update 2017. ; :1-156.*
38. Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in psoriasis: a review of mechanisms of action. *J Cutan Med Surg*. 2013;17(1):6-12. doi:10.2310/7750.2012.11124
39. Racz E, Prens PEP. Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):79-89.
40. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis – the updated knowledge. *Adv Dermatology Allergol*. 2014;6(6):392-400. doi:10.5114/pdia.2014.47121
41. Russell G, Graveley R, Seid J, Al-Humidan A-K, Skjodt H. Mechanisms of action of cyclosporine and effects on connective tissues. *Semin Arthritis Rheum*. 1992;21(6):16-22. doi:10.1016/0049-0172(92)90009-3
42. Chen W, Zhang X, Zhang W, Peng C, Zhu W, Chen X. Polymorphisms of SLCO1B1 rs4149056 and SLC22A1 rs2282143 are associated with responsiveness to acitretin in psoriasis patients. *Sci Rep*. 2018;8(1):13182. doi:10.1038/s41598-018-31352-2
43. Brück J, Dringen R, Amasuno A, Pau-Charles I, Ghoreschi K. A review of the mechanisms of action of dimethylfumarate in the treatment of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2018;27(6):611-624. doi:10.1111/exd.13548
44. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and

- Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:23-32. doi:10.1007/s40257-017-0302-0
45. Augustin M, Schäfer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M. Systemic treatment with corticosteroids in psoriasis-health care provision far beyond the S3-guidelines. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2011;9(10):833-838. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07713.x
  46. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem*. 1997;30(8):573-593. doi:10.1016/s0009-9120(97)00113-6
  47. Qu Y, Zhao G, Li H. Forward and Reverse Signaling Mediated by Transmembrane Tumor Necrosis Factor-Alpha and TNF Receptor 2: Potential Roles in an Immunosuppressive Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 2017;8(1675):1-7. doi:10.3389/fimmu.2017.01675
  48. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(8):556-567. doi:10.1038/nri2586
  49. European Medicines Agency. *Taltz Ixekizumab*. Vol EMA/171915.; 2016.
  50. European Medicines Agency. *Kyntheum - Brodalumab*. Vol EMA/332657.; 2017.
  51. European Medicines Agency. *Skyrizi (Risankizumab)*. Vol EMA/156705.; 2019.
  52. Haugh IM, Preston AK, Kivelevitch DN, Menter AM. Risankizumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of psoriasis. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3879-3883. doi:10.2147/DDDT.S167149
  53. Furue M, Kadono T. "Inflammatory skin march" in atopic dermatitis and psoriasis. *Inflamm Res*. 2017;66(10):833-842. doi:10.1007/s00011-017-1065-z
  54. Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JL. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1045-1053.e3. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.046
  55. Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. *J Endocrinol*. 2009;201(3):309-320. doi:10.1677/JOE-08-0568
  56. Raimondo A, Lembo S, Di Caprio R, et al. Psoriatic cutaneous inflammation promotes human monocyte differentiation into active osteoclasts, facilitating bone damage. *Eur J Immunol*. 2017;47(6):1062-1074. doi:10.1002/eji.201646774
  57. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*. 2008;61(5):577-587. doi:10.1136/jcp.2007.048868
  58. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res*. 2011;6(1):30. doi:10.1186/1749-799X-6-30
  59. Feng X, McDonald JM. Disorders of Bone Remodeling. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011;6(1):121-145. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130203
  60. Phan TCA, Xu J, Zheng MH. Interaction between osteoblast and osteoclast : Impact in bone disease. *Histol Histopathol*. 2004;19(4):1325-1344.

- doi:10.14670/HH-19.1325
61. Kenkre J, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med.* 2018;55(3):308-327. doi:10.1177/0004563218759371
  62. Charoenlarp P, Rajendran AK, Iseki S. Role of fibroblast growth factors in bone regeneration. *Inflamm Regen.* 2017;37(1):1-7. doi:10.1186/s41232-017-0043-8
  63. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, Van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med.* 2013;11(201):1-14. doi:10.1186/1479-5876-11-201
  64. Keller JJ, Kang J-H, Lin H-C. Association between osteoporosis and psoriasis: results from the Longitudinal Health Insurance Database in Taiwan. *Osteoporos Int.* 2013;24(6):1835-1841. doi:10.1007/s00198-012-2185-5
  65. Shapses SA, Sukumar D. Bone metabolism in obesity and weight loss. *Annu Rev Nutr.* 2012;32(1):287-309. doi:10.1146/annurev.nutr.012809.104655
  66. Palermo A, Tuccinardi D, Defeudis G, et al. BMI and BMD: The Potential Interplay between Obesity and Bone Fragility. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(6):544. doi:10.3390/ijerph13060544
  67. Polzer K, Joosten L, Gasser J, et al. Interleukin-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(01):284-290. doi:10.1136/ard.2008.104786
  68. Uluçkan Ö, Wagner EF. Role of IL-17A signalling in psoriasis and associated bone loss. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(4 Suppl 98):17-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27586798>.
  69. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983-994. doi:10.1016/S0140-6736(14)61909-7
  70. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(4):97-122. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648882>.
  71. Do YK, Lakhani N, Malhotra R, Halstater B, Theng C, Østbye T. Association between psoriasis and leisure-time physical activity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Dermatol.* 2015. doi:10.1111/1346-8138.12721
  72. Müller MJ, Braun W, Enderle J, Bosy-Westphal A. Beyond BMI : Conceptual Issues Related to Overweight and Obese Patients. *Obes Facts.* 2016;9(3):193-205. doi:10.1159/000445380
  73. Jilka RL, O'Brien CA. The Role of Osteocytes in Age-Related Bone Loss. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(1):16-25. doi:10.1007/s11914-016-0297-0
  74. Jakob F, Seefried L, Schwab M. [Age and osteoporosis. Effects of aging on osteoporosis, the diagnostics and therapy]. *Internist (Berl).* 2014;55(7):755-761. doi:10.1007/s00108-014-3468-z
  75. Cawthon PM. Gender differences in osteoporosis and fractures. *Clin Orthop Relat Res* ®. 2011;469(7):1900-1905. doi:10.1007/s11999-011-1780-7

76. Pietschmann P, Rauner M, Sipos W, Kersch-Schindl K. Osteoporosis: An Age-Related and Gender-Specific Disease - A Mini-Review. *Gerontology*. 2009;55(1):3-12. doi:10.1159/000166209
77. Compston JE, Flahive J, Hosmer DW, et al. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res*. 2014;29(2):487-493. doi:10.1002/jbmr.2051
78. Dachverband Osteologie e.V. (DVO). *Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik Und Therapie Der Osteoporose Bei Postmenopausalen Frauen Und Bei Männern.*; 2017:1-215. [https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie\\_2017/Finale\\_Version\\_Leitlinie\\_Osteoporose\\_2017\\_end.pdf](https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie_2017/Finale_Version_Leitlinie_Osteoporose_2017_end.pdf).
79. Augustin M, Langenbruch A, Gutknecht M, et al. Definition of psoriasis severity in routine clinical care : current guidelines fail to capture the complexity of long-term psoriasis management \*. *Br J Dermatol*. 2018;179(6):1385-1391. doi:10.1111/bjd.17128
80. Herbert D. Bedeutung freier Fettsäuren bei der Adipositas-verstärkten Psoriasis : Untersuchungen im Diät-induzierten Adipositas-Mausmodell. 2018.
81. Herbert D, Franz S, Popkova Y, et al. High-Fat Diet Exacerbates Early Psoriatic Skin Inflammation Independent of Obesity: Saturated Fatty Acids as Key Players. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):1999-2009. doi:10.1016/j.jid.2018.03.1522
82. Zhou Z-X, Chen J-K, Hong Y-Y, et al. Relationship Between the Serum Total Bilirubin and Inflammation in Patients With Psoriasis Vulgaris. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5):768-775. doi:10.1002/jcla.21936
83. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int*. 2012;23(8):2081-2092. doi:10.1007/s00198-012-1940-y
84. Jiao H, Xiao E, Graves DT. Diabetes and Its Effect on Bone and Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(5):327-335. doi:10.1007/s11914-015-0286-8
85. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis ? *Exp Clin Endocrinol*. 2001;109:493-514.
86. Ruppert K, Cauley J, Lian Y, Zgibor JC, Derby C, Solomon DH. The effect of insulin on bone mineral density among women with type 2 diabetes : a SWAN Pharmacoepidemiology study. *Osteoporos Int*. 2018;29(2):347-354.
87. Modalsli EH, Åsvold BO, Romundstad PR, et al. Psoriasis, fracture risk and bone mineral density: the HUNT Study, Norway. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1162-1169. doi:10.1111/bjd.15123
88. Millard TP, Antoniadou L, Evans A V., Smith HR, Spector TD, Barker JN. Bone mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(5):446-448. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488836>.
89. Hernández JL, López-Mejías R, Blanco R, et al. Association of Trabecular Bone Score with Inflammation and Adiposity in Patients with Psoriasis : Effect

- of Adalimumab Therapy. *J Osteoporos*. 2016;2016(5747852):1-6.
90. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, et al. Risk Factors for Osteoporosis and Bone Status in Postmenopausal Women with Psoriasis Treated with UVB Therapy. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):240-246. doi:10.2340/00015555-0403
  91. D'Epiro S, Marocco C, Salvi M, et al. Psoriasis and bone mineral density: Implications for long-term patients. *J Dermatol*. 2014;41(9):783-787. doi:10.1111/1346-8138.12546
  92. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2009;11(8):1043-1051. doi:10.1002/jbmr.5650110802
  93. Demontiero O, Vidal C, Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(2):61-76. doi:10.1177/1759720X11430858
  94. Picke A-K, Campbell GM, Blüher M, et al. Thy-1 (CD90) promotes bone formation and protects against obesity. *Sci Transl Med*. 2018;10(453):eaa06806. doi:10.1126/scitranslmed.aao6806
  95. Picke A-K, Sylow L, Møller LLV, et al. Differential effects of high-fat diet and exercise training on bone and energy metabolism. *Bone*. 2018;116:120-134. doi:10.1016/j.bone.2018.07.015
  96. Uluçkan Ö, Jimenez M, Karbach S, et al. Chronic skin inflammation leads to bone loss by IL-17-mediated inhibition of Wnt signaling in osteoblasts. *Sci Transl Med*. 2016;8(330):330ra37. doi:10.1126/scitranslmed.aad8996
  97. Kim DS, Shin D, Lee MS, et al. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2016;43(3):305-310. doi:10.1111/1346-8138.13061
  98. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int*. 2017;28(9):2541-2556. doi:10.1007/s00198-017-4082-4
  99. Kuo T-R, Chen C-H. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res*. 2017;5(18):1-9. doi:10.1186/s40364-017-0097-4
  100. Azizieh FY, Shehab D, Al Jarallah K, Mojiminiyi O, Gupta R, Raghupathy R. Circulatory pattern of cytokines, adipokines and bone markers in postmenopausal women with low BMD. *J Inflamm Res*. 2019;12:99-108. doi:10.2147/JIR.S203590
  101. Shetty S, Kapoor N, Bondu J, Thomas N, Paul T. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(6):846-852. doi:10.4103/2230-8210.192914

102. Samoszuk M, Leuther M, Hoyle N. Role of serum P1NP measurement for monitoring treatment response in osteoporosis. *Biomark Med.* 2008. doi:10.2217/17520363.2.5.495
103. Qvist P, Munk M, Hoyle N, Christiansen C. Serum and plasma fragments of C-telopeptides of type I collagen (CTX) are stable during storage at low temperatures for 3 years. *Clin Chim Acta.* 2004. doi:10.1016/j.cccn.2004.07.024
104. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(3):234-250. doi:10.1038/nrd3669
105. Güler-Yüksel M, Hoes JN, Bultink IEM, Lems WF. Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(5):592-606. doi:10.1007/s00223-017-0335-7
106. Schett G. Rheumatoid arthritis: inflammation and bone loss. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2006;156(1-2):34-41. doi:10.1007/s10354-005-0244-7
107. Proff P, Römer P. The molecular mechanism behind bone remodelling: a review. *Clin Oral Investig.* 2009;13(4):355-362. doi:10.1007/s00784-009-0268-2
108. Uluçkan Ö, Jimenez M, Karbach S, et al. Chronic skin inflammation leads to bone loss by IL-17-mediated inhibition of Wnt signaling in osteoblasts. *Sci Transl Med.* 2016;8(330):1-10. doi:10.1126/scitranslmed.aad8996

### 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: P1NP-Serumkonzentrationen sind bei Patienten mit Psoriasis vulgaris erniedrigt.....	39
Abbildung 2: P1NP-Serumkonzentrationen sind sowohl bei weiblichen als auch männlichen Patienten mit Psoriasis vulgaris erniedrigt.....	40
Abbildung 3: P1NP-Serumkonzentrationen sind sowohl bei normalgewichtigen als auch übergewichtigen Patienten mit Psoriasis vulgaris erniedrigt. ....	41
Abbildung 4: P1NP-Serumkonzentrationen in BMI- und geschlechts-gematchten Untergruppen.....	43
Abbildung 5: P1NP-Serumkonzentrationen zeigen keinen Unterschied zwischen Psoriasis vulgaris Patienten mit und ohne Systemtherapie im vergangenen Jahr (A). Erkrankungsschwere (PASI) in diesen Untergruppen (B). ....	44
Abbildung 6: P1NP-Serumkonzentrationen zeigen keinen Zusammenhang mit Erkrankungsschwere anhand PASI (A) und Erkrankungsdauer in Jahren (B).....	45
Abbildung 7: P1NP-Serumkonzentrationen zeigen keinen Zusammenhang mit Erkrankungsschwere anhand BSA (A) oder PGA (B). ....	46
Abbildung 8: P1NP-Serumkonzentrationen zeigen keinen Zusammenhang mit der Gesamtleukozytenzahl.....	46
Abbildung 9: P1NP-Serumkonzentrationen zeigen keinen Unterschied zwischen Psoriasis vulgaris Patienten mit / ohne Tabakkonsum (A) oder mit aktivem / inaktivem Lebensstil (B).....	47
Abbildung 10: CTX-I-Serumkonzentrationen sind bei Patienten mit Psoriasis vulgaris nicht verändert. ....	48
Abbildung 11: CTX-I-Serumkonzentrationen sind weder bei weiblichen noch männlichen Patienten mit Psoriasis vulgaris verändert.....	49
Abbildung 12: CTX-I-Serumkonzentrationen sind bei normalgewichtigen Patienten mit Psoriasis vulgaris erniedrigt. ....	50
Abbildung 13: CTX-I-Serumkonzentrationen in BMI- und geschlechts-gematchten Untergruppen.....	52
Abbildung 14: CTX-I-Serumkonzentrationen zeigen keinen Unterschied zwischen Psoriasis vulgaris Patienten mit und ohne Systemtherapie im vergangenen Jahr (A). Erkrankungsschwere (PASI) in diesen Untergruppen (B). ....	53

## Tabellenverzeichnis

---

Abbildung 15: CTX-I-Serumkonzentrationen zeigen keinen Zusammenhang mit Erkrankungsschwere anhand PASI (A) und Erkrankungsdauer in Jahren (B).....	54
Abbildung 16: CTX-I-Serumkonzentrationen zeigen keinen Zusammenhang mit Erkrankungsschwere anhand BSA (A) oder PGA (B). ....	55
Abbildung 17: CTX-I Serumkonzentrationen zeigen keinen Zusammenhang mit der Gesamtleukozytenzahl.....	55
Abbildung 18: CTX-I-Serumkonzentrationen zeigen keinen Unterschied zwischen Psoriasis vulgaris Patienten mit / ohne Tabakkonsum (A) oder mit aktivem / inaktivem Lebensstil (B).....	56

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: klinische Klassifikation der Psoriasis <sup>6</sup> .....	3
Tabelle 2 Kohortencharakterisierung nach Geschlecht, Alter und BMI.....	33
Tabelle 3: Patientencharakterisierung nach Therapie-Art zur Zeit des Studieneinschlusses.....	34
Tabelle 4: Patientencharakterisierung nach Wirkstoffen der jeweiligen Therapie-Art	35

## 10 Anlagen

### 10.1 Fragebogen der Studie

**Patientenaufkleber**

Datum: \_\_\_\_\_

#### 1. Allgemeines

Alter \_\_\_\_\_

Geschlecht \_\_\_\_\_

Taillenumfang cm \_\_\_\_\_

Hüftumfang cm \_\_\_\_\_

Waist-Hip-Ratio \_\_\_\_\_

Körpergröße cm \_\_\_\_\_

Veränderung der Körpergröße  ja  nein

Gewicht kg \_\_\_\_\_

#### 2. Anamnese allgemein

Lebensweise: Inaktivität (kein Sport, kein Fahrrad, viel Auto)  ja  nein

Knochenschmerzen  ja  nein

Frakturen  ja  nein

Atraumatische Frakturen  ja  nein

Begleiterkrankungen?  ja  nein

wenn ja, welche?

- Fettstoffwechselstörung
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus Typ ...
- Rheumatoide Arthritis (Rheuma)
- Schilddrüsenentzündung (Thyreoiditis)
- chronisch entzündliche Darmerkrankung (Mb. Chron, Colitis ulcerosa)
- Multiple Sklerose
- Tumorerkrankung der Haut
- andere:

## Anlagen

---

### 3. Psoriasis

Psoriasis-Typ: gesicherte Psoriasis :

- vulgaris       pustulosa       palmoplantaris       inversa

PAS I-Score: \_\_\_\_

- PGA: \_\_\_\_

% der Körperoberfläche (Body Surface Area) betroffen (Handfläche Patient = 1 %)

Erste Diagnosestellung der Psoriasis \_\_\_\_\_ (Jahr)

Stationäre Aufenthalte aufgrund Psoriasis \_\_\_\_\_

Hauptmanifestation       Kopf       -----

Nagelbeteiligung?       ja       nein

Gelenkbeschwerden?       ja, seit \_\_\_\_\_ Jahren       nein

Psoriasis Arthritis       gesichert       Verdacht       ausgeschlossen

Schwere bzw. mittelschwere Psoriasis > 10 Jahre       ja       nein

### 4. Medikation

Medikation Psoriasis

systemisch: \_\_\_\_\_

topisch: \_\_\_\_\_

Licht/sonst.: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Medikation allgemein

Lipidsenker: \_\_\_\_\_

Antihypertensiva: \_\_\_\_\_

Orale Antidiabetika: \_\_\_\_\_

Insulin: \_\_\_\_\_

weitere: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Blutentnahme (Archivierung)

## 10.2 Selbstständigkeitserklärung

### Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

### 10.4 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen von Herzen danken, die mich auf dem Weg der Anfertigung meiner Dissertationsschrift begleitet und unterstützt haben.

Für die Möglichkeit der Promotion an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Leipzig möchte ich dem Klinikdirektor, Herrn Prof. Dr. med. J. C. Simon, vielmals danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt zudem Frau PD Dr. rer. nat. Anja Saalbach für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Ihre Geduld, Erfahrung und Hilfestellung sowie der gemeinsame fachliche Austausch bereicherten die Entstehung der vorliegenden Arbeit maßgeblich. Auch danke ich Frau Dr. med. Julia Mentzel herzlich für die Ko-Betreuung sowie die umfangreiche Unterstützung als Prüfärztin bei der Studiendurchführung.

Darüber hinaus möchte ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Leipzig meinen Dank aussprechen, die mich auf vielfältige Weise unterstützt haben. Insbesondere seien hier Herr Danny Gutknecht im Rahmen der Laboranalysen, sowie die dermatologische Forschungsgruppe und die Klinische Forschungseinheit genannt. Zudem möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Blüher für die freundliche Bereitstellung der Kontrollseren danken.

Mein ganz spezieller Dank gilt meiner lieben Familie sowie meinen Freundinnen und Freunden, die mir in dieser Zeit ganz besonders zur Seite standen. Ich danke euch von Herzen. Außerdem möchte ich meinem Großvater für seinen Zuspruch danken und dafür, dass er mir immer Vorbild war und stets bleiben wird.