

**Über den Zusammenhang zwischen Serum-Testosteron
und dem Schweregrad der Psoriasis vulgaris bei Männern**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Lisa Marie Schnell

aus Bocholt

2017

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. J.-P. Allam
2. Gutachter: Prof. Dr. med. D. Klingmüller

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.04.2017

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. és sci. Thomas Bieber

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Einleitung	9
1.1	Psoriasis	9
1.1.1	Definition	9
1.1.2	Ätiologie	9
1.1.2.1	Genetische Disposition	9
1.1.2.2	Umwelteinflüsse und Triggerfaktoren	12
1.1.3	Komorbiditäten	13
1.1.4	Epidemiologie	15
1.1.5	Geschichte der Psoriasis	16
1.1.6	Psoriasis-Subtypen	17
1.1.7	Klinische Manifestation	17
1.1.7	Diagnostik	21
1.1.8	Wichtige Differentialdiagnosen	22
1.1.9	Histologie	23
1.1.10	Immunpathologie	23
1.1.11	Therapie	27
1.1.11.1	Allgemeines zur Therapie	27
1.1.11.2	Topische Therapie	27
1.1.11.2	Lichttherapie	30
1.1.11.3	PUVA Polychemotherapie	30
1.1.11.4	Systemtherapie	31
1.2	Hypogonadismus	34
1.2.1	Definition	34
1.2.2	Einteilung	34
1.2.3	Ätiologie	35
1.2.4	Symptome	37
1.2.5	Pathophysiologie	38
1.2.6	Diagnostik	39
1.2.7	Therapie	40

1.2.8	Risikofaktoren der Testosterontherapie	40
1.2.9	Sonderfall: Altershypogonadismus	42
1.3	Die Rolle des Testosterons	44
1.3.1	Allgemeines zum Testosteron	44
1.3.2	Verbindung zum metabolischen Syndrom und Autoimmun-Krankheiten	44
1.4.	Metabolisches Syndrom	46
1.4.1	Einführung	46
1.4.2	Definition und Diagnose des metabolischen Syndroms	47
1.4.3	Pathophysiologie des metabolischen Syndroms	48
1.4.4	Therapie	50
1.4.5	Verbindung des metabolischen Syndroms zur Psoriasis	51
1.5	Wissenschaftliche Zielstellung der Arbeit	52
2.	Material und Methoden	54
2.1	Probandenauswahl & Ausschlusskriterien	54
2.2	Studienablauf/Studienbeschreibung	54
2.3	Variablen aus dem Fragebogen/Untersuchung	55
2.3.1	Allgemeine Angaben	55
2.3.2	Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	55
2.4	Blutentnahme/Laborwerte	56
2.4.1	Testosteron	56
2.4.2	Freies Testosteron	57
2.4.3	Östradiol	57
2.4.4	Luteinisierendes Hormon (LH)	58
2.4.5	Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)	59
2.4.6	Sexualhormonbindende-Globulin (SHBG)	59
2.4.7	Albumin	60
2.5	Statistische Analyse	61
3.	Ergebnisse	62
3.1	Deskriptive Statistik	62
3.1.1	Patientenkollektiv und Fragebogen	62

3.1.2	Laborparameter	64
3.2	Korrelationen	66
3.2.1	Testosteron und PASI	66
3.2.2	Freies Testosteron und Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	72
3.2.3	Sexualhormon-bindendes-Globulin und Psoriasis Area and Severity Index	76
3.2.4	Weitere Korrelationen	77
4.	Diskussion	82
5.	Zusammenfassung	87
6.	Anhang	89
	Fragebogen für männliche Psoriasis-Patienten	89
7.	Abbildungsverzeichnis	91
8.	Tabellenverzeichnis	92
9.	Literaturverzeichnis	94
10.	Danksagung	119

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AMP	Antimikrobielles Peptid
ANOVA	Analysis of Variance
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
CD	Cluster of Differentiation (Zelloberflächenmarker)
CDSN	Corneodesmosin
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DR-7	Antigen D7 related
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GLUT	Glukosetransporter
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
HDL	High-density lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human leucozyte antigen
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IDF	International Diabetes Foundation
IDL	Intermediate-density lipoprotein
IL	Interleukin
kb	Kilobyte

LDL	Low-density lipoprotein
LFA-1	Leucozyte function antigen-1
LH	Luteinisierendes Hormon
mAb	monoclonal antibody
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NCEP-ATP-III	National Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults“
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
NYHA	New York Heart Association
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PDE	Phosphodiesterase
PGA	Physician Global Assessment
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PsA	Psoriasis-Arthritis
PSORS	Psoriasis Susceptibility Loci
PUVA	Psoralen plus UV-A
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SRY	Sex determining region of Y
Th-Zellen	T-Helferzelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
USA	United States of America
UVA	Ultraviolett A
UVB	Ultraviolett B

v. Chr.	vor Christus
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VLDL	Very low density lipoprotein
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Psoriasis

1.1.1 Definition

Psoriasis, zu dt.: Schuppenflechte, bezeichnet eine nicht-ansteckende Hauterkrankung, die chronisch-entzündlich verläuft und typischerweise durch erythrosquamöse Plaques mit silbrigen Schuppen und Juckreiz charakterisiert ist. Diese Plaques entstehen durch eine 10fach erhöhte Hyperproliferation der Keratinozyten in der *Epidermis* verglichen zum normalen Hautbild (JM Crow, 2012). Sie zählt zu den häufigsten immunvermittelten Hauterkrankungen im Erwachsenenalter (MA Lowes, AM Bowcock et al., 2007).

1.1.2 Ätiologie

Ursachen, die zum Ausbruch der *Psoriasis* führen, sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Sie können verschiedenster Genese sein: Zum einem spielt die genetische Disposition, zum anderen Triggerfaktoren wie Umwelteinflüsse, Infektionskrankheiten, Änderungen der Lebensgewohnheiten und Medikamente sowie Komorbiditäten eine wichtige Rolle (CE Griffiths, E Christophers et al., 2007).

1.1.2.1 Genetische Disposition

Dass die Schuppenflechte eine erhebliche genetische Komponente aufweist, ist schon lange bekannt. Diese Vermutung wird u.a. durch die Tatsache gestützt, dass zweieiige Zwillinge ein 2-3fach höheres Risiko haben, die Krankheit im Laufe ihres Lebens zu entwickeln, als zweieiige Zwillinge. Genügend demographische Studien beweisen außerdem, dass das Auftreten der *Psoriasis* für Verwandte 1. und 2. Grades von Patienten höher ist als in der Normalbevölkerung (EM Farber and ML Nall, 1974). So weisen *circa* 30 % der Erkrankten einen betroffenen Verwandten 1. Grades in ihrem Familienstammbaum auf. Wenn ein Geschwisterteil von der *Psoriasis vulgaris* betroffen ist, beträgt die Wahrscheinlichkeit für den Betroffenen 8 % (C Andressen and T Henseler, 1982). Weiterhin weiß man, dass, wenn beide Elternteile und zusätzlich ein Geschwisterkind betroffen sind, das Risiko für ein weiteres Kind von der Krankheit betroffen zu sein, bei nahezu 50 % liegt (CE Griffiths and JN Barker, 2007). Ist nur ein Elternteil betroffen, beträgt das Risiko für das Kind 16 % im Laufe seines Lebens eine Schuppenflechte zu entwickeln (MP Schon and WH Boehncke, 2005). Das

Vererbungsmuster der *Psoriasis* ist kompliziert. Im Allgemeinen scheint sie sich auf dem Boden verschiedener genetischer Risikofaktoren zu entwickeln, welche miteinander in Aktion treten. Die Vererbung kann aber nicht der alleinige Verursacher sein, sonst würde das Risiko für eineiige Zwillinge 100 % betragen. Vielmehr trägt die Wechselwirkung mit verschiedenen anderen exogenen Faktoren, wie beispielsweise Infektionskrankheiten oder Stress (CE Griffiths and JN Barker, 2007) zur Entstehung des Krankheitsbildes bei. Welche Gene genau verursachend sind, ist jedoch bis heute nicht eindeutig geklärt. Von mehr als ca. 10-20 Chromosomenabschnitten weiß man inzwischen, dass sie mit der Krankheit assoziiert sind. Davon konnten mindestens 9 Genloci identifiziert werden, mit *Psoriasis* in Verbindung zu stehen, die als statistisch signifikant gelten (FO Nestle, DH Kaplan et al., 2009). Diese Genabschnitte werden Psoriasis-Suszeptibilitätsgenloci 1-9 (PSORS1-PSORS9) genannt (AM Bowcock and JG Krueger, 2005). Von diesen Genen sind einige von besonderem wissenschaftlichen Interesse: PSORS1 gilt als der bestimmende genetische Faktor, der mit ca. 35-50 % hauptverantwortlich für die Erbllichkeit der *Psoriasis* ist (RC Trembath, RL Clough et al., 1997). Weitere Suszeptibilitätsgenloci, auf die nachfolgend aufgrund ihrer nachgeordneten Bedeutung für die Erkrankung nicht im Detail eingegangen wird, sind PSORS2, lokalisiert auf Chromosom 17q25 (J Tomfohrde, A Silverman et al., 1994), PSORS3, lokalisiert auf Chromosom 4q34 (D Matthews, L Fry et al., 1996), PSORS4 auf Chromosom 1q (F Capon, G Novelli et al., 1999), PSORS5 auf Chromosom 3q21 (F Enlund, L Samuelsson et al., 1999), PSORS6 auf Chromosom 19p13 (YA Lee, F Ruschendorf et al., 2000) und PSORS7 auf Chromosom 1p lokalisiert (CD Veal, RL Clough et al., 2001). PSORS1, das wichtigste Suszeptibilitätslocusgen, sitzt im Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) auf Chromosom 6p, auf dem es sich über einen Abschnitt von circa 300 kb in der Telomer-Klasse 1-Region von HLA-B erstreckt (CE Griffiths and JN Barker, 2007). Diese Region enthält verschiedene Gene, von denen drei besonders interessant sind, da sie eine Assoziation zwischen polymorphen kodierenden Sequenzvarianten und dem Auftreten der *Psoriasis vulgaris* vermuten lassen. CCHCR1 kodiert das sogenannte coiled-coil x-helikales Rod Protein 1, ein Protein, dessen Überexpression ebenfalls mit dem Auftreten von *Psoriasis vulgaris* assoziiert ist (S Suomela, O Elomaa et al., 2003). Eine abnormale Funktion dieses Gens führt zu einer Hyperproliferation der Keratinozyten, eine Tatsache, die wiederum eine tragende Rolle in der Entstehung der

Schuppenflechte spielt (I Tiala, J Wakkinen et al., 2008). *Corneodesmosin*, ein Protein, das vom CDSN-Gen kodiert wird und in der *Epidermis* lokalisiert ist, zeigt bei Schuppenflechte ebenfalls eine Überexpression (M Allen, A Ishida-Yamamoto et al., 2001). Und zuletzt HLA-C, welches für ein Klasse I-MHC-Protein kodiert. Bis heute ist es noch nicht gelungen, eine bestimmte MHC-Alteration als Auslöser zu identifizieren, da das MHC-Molekül innerhalb seiner Abschnitte ein extremes Ungleichgewicht aufweist. Eine rekurrente Variation in der HLA-Region auf Chromosom 6 konnte jedoch bei vielen Psoriasis-Patienten nachgewiesen werden. Diese Gen-Konstellation wird als Cw6 bezeichnet (RP Nair, KC Duffin et al., 2009). Das Cw6-Gen entsteht allerdings nicht durch Mutation, sondern stellt eine Keimbahnveränderung dar. Insbesondere für die frühe Form der *Psoriasis* scheint dieses Cw6-Gen als signifikanter Marker zu fungieren (CE Griffiths and JN Barker, 2007).

Die verschiedenen Subtypen der *Psoriasis* und ihre jeweilige phänotypische Erscheinungsform sind auch genetisch sehr heterogen verankert: So ist z.B. die *Psoriasis guttata*, eine Frühform der Schuppenflechte, stark mit PSORS1 assoziiert (K Asumalahti, M Ameen et al., 2003), wohingegen die *Psoriasis palmoplantaris* und die Spätformen nicht mit PSORS1 einhergehen (MH Allen, H Ameen et al., 2005).

Neben PSORS1, das als hauptverantwortliche Gene der Schuppenflechte Hw6 und *Corneodesmosin* enthält, konnte ebenfalls für den Interleukin-23-Rezeptor, der durch PSORS 7 kodiert wird, eine gewisse Psoriasis-Assoziation nachgewiesen werden. Interleukin-23 spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung von Th17-Effektorzellen. Variationen in dessen Genkodierung sind mit der Entstehung von Schuppenflechte assoziiert. Studien konnten nachweisen, dass die Krankheit unterdrückt wird, wenn man IL-23, bzw. seinen Rezeptor mittels einem mAb, einem p40-Antikörper, blockiert (G Tonel, C Conrad et al., 2010).

Ferner konnte eine Kandidatenregion auf 16q analysiert werden, welche eine Genregion NOD2 aufweist, kodiert durch PSORS 8, die zusätzlich auch für die Entstehung des *Morbus Crohn* verantwortlich ist. Lee et al. konnten zeigen, dass Morbus-Crohn-Patienten häufiger an *Psoriasis* erkranken (FI Lee, SV Bellary et al., 1990).

1.1.2.2 Umwelteinflüsse und Triggerfaktoren

Man unterscheidet endogene und exogene prädisponierende Faktoren, welche die Schuppenflechte beeinflussen. Als wichtigster exogener Faktor sind mechanische Hautirritationen zu nennen (sogenanntes Köbner-Phänomen), aber auch verschiedene Infektionskrankheiten (MP Schon and WH Boehncke, 2005).

Der Ausdruck „Köbner-Phänomen“ bezeichnet eine Reaktion der Haut bei Patienten mit Hauterkrankungen: Nach mechanischer, aber auch thermischer oder chemischer Reizung einer bestimmten Stelle, die vorher frei von Hautveränderungen war, treten kurze Zeit nach stattgehabter Irritation frische Läsionen auf. Durch diese Irritation wird das *Stratum corneum* der *Epidermis* entfernt und ca. 10 Tage später entstehen Psoriasis-typische Effloreszenzen an dieser Stelle. Da die neu entstandenen Läsionen denen der für das Krankheitsbild typischen Hautänderungen ähneln, wird das Köbner-Phänomen in diesem Zusammenhang auch als „isomorpher Reizeffekt“ bezeichnet.

Die Reaktion der Haut auf verschiedene exogene Faktoren ist immer abhängig vom jeweiligen Krankheitsstadium, in dem sich der Patient gerade befindet. Ist er stabil, hat er gute Möglichkeiten, die Faktoren zu kompensieren, wohingegen ein Exazerbationsstadium noch empfänglicher für weitere auslösende Faktoren ist.

Bei den exogenen Faktoren handelt es sich im Einzelnen um: Physikalische Provokationsfaktoren, wie z.B. UV-/oder Röntgenstrahlung, lokale Irritationen wie beispielweise Tätowierungen, Operationswunden, Insektenstiche, Impfungen, Sonnenbrände und andere Hautverbrennungen/-verbrühungen und Akupunkturstellen. Chemische Provokationsfaktoren, wie bei einem toxischen Arzneimittlexanthem und chronischer Dermatitis können eine Verschlimmerung der Schuppenflechte begünstigen, ebenso die topische Anwendung von bestimmten Psoriasis-therapeutika, die eigentlich zur Linderung der Krankheit beitragen soll. Hier wurde vor allem für Shampoos, die Zink-Pyrithion enthalten, eine Verschlechterung der *Psoriasis* bis hin zum Übergang in die lebensbedrohliche *Psoriasis pustulosa generalisata* festgestellt (NH Nielsen and T Menne, 1997). Zu den wichtigsten endogenen Provokationsfaktoren zählen Infektionen, vor allem mit Streptokokken, bzw. deren Superantigene. Die durch beta-hämolyisierenden Streptokokken verursachende Tonsillitis oder Pharyngitis kann im Kindesalter oft zum Auftreten der *Psoriasis guttata* führen (MP Schon and WH Boehncke, 2005). Als schwerwiegendere Infektion mit starkem Einfluss auf die Schuppenflechte wird eine Ansteckung mit

dem HI-Virus angenommen. So fanden Johnson et al. 1985 heraus, dass eine HIV-Infektion, bzw. AIDS die Schuppenflechte verschlimmern (TM Johnson, M Duvic et al., 1985). Verschiedene Medikamente wie Lithium, Beta-Blocker, Malariamittel wie z.B. Chloroquin, ACE-Hemmer, H₂-Antihistaminika wie Cimetidin, nicht-steroidale Antirheumatika, Folsäure, Antibiotika wie Tetrazykline und Folsäure können negative Auswirkungen auf die Schuppenflechte haben (EA Abel, LM DiCicco et al., 1986) .

Weiteren Einfluss auf die *Psoriasis* üben Lebensgewohnheiten wie Rauchen, Alkoholexzesse, Drogen, *Adipositas*, Diäten aber auch emotionaler Stress.

1.1.3 Komorbiditäten

Viele Studien belegen, dass *Psoriasis* und andere immunvermittelte Hauterkrankungen ein höheres Risiko aufweisen, im Laufe assoziierte und systemische Erkrankungen zu entwickeln. Zu diesen Systemerkrankungen zählen Fettleibigkeit, Herzinsuffizienz, *Diabetes mellitus* II (T Henseler and E Christophers, 1995), das metabolische Syndrom (DM Sommer, S Jenisch et al., 2006), aber auch *Morbus Crohn* (FI Lee, SV Bellary et al., 1990) und psychische Erkrankungen wie Depressionen (AS Van Voorhees and R Fried, 2009).

Morbus Crohn kann bei Psoriatikern fünf-bis sieben Mal häufiger auftreten als in einer gesunden Kontrollgruppe (VM Yates, G Watkinson et al., 1982, FI Lee, SV Bellary et al., 1990, R Hoffmann, G Schieferstein et al., 1991). In Deutschland wird die Zahl der Patienten, die unter *Psoriasis* und *Morbus Crohn* leiden, auf 3000 bis 5000 geschätzt (E Christophers, 2007). Fraglich hierbei bleibt bisher noch, inwiefern der Schweregrad der Schuppenflechte Auswirkung auf den *Morbus Crohn* hat. Ein weiteres, sehr bekanntes Beispiel ist die Psoriasis-Arthritis. Alibert machte 1818 erstmals die Beobachtung, dass *Psoriasis* und Arthritis-Symptome nebeneinander auftreten können (E Christophers, 2007). Später fand man heraus, dass die Psoriasis-Arthritis, HLA-B27-positive Spondylarthritiden und die Spondylitis ankylosans gemeinsam auftreten können und somit Komorbiditäten darstellen (NJ Sheehan, 2004).

Eine Studie aus Schweden von 1986 zeigte, dass Psoriatiker häufiger unter viralen Infekten, Pneumonien, *Urtikaria* und Alkoholismus sowie Leberzirrhose leiden (B Lindegard, 1986). Später fand eine Studie heraus, dass vor allem Fettleibigkeit und Alkohol und Zigarettenmissbrauch unter Psoriatikern deutlich häufiger auftreten (L Naldi,

F Parazzini et al., 1992). Dies scheint vor allem für die Typ-I-Psoriasis, eine Form der Schuppenflechte, die eher im früheren Lebensalter und mit stärkerer Intensität auftritt, zuzutreffen. Allerdings bleibt hierbei fraglich, ob die gesteigerte Einnahme von Alkohol Folge oder Auslöser der Erkrankung ist.

Die erste Studie, die einen erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Psoriasis-Patienten feststellte, war die Gruppe von McDonald und Calabresi (CJ McDonald and P Calabresi, 1978). Darauf folgende Studien zeigten, dass diese Patienten ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung eines *Diabetes mellitus*, eines Bluthochdrucks, einer Hyperlipidämie und der koronaren Herzkrankheit sowie für Fettleibigkeit aufweisen (DM Sommer, S Jenisch et al., 2006). Fettleibigkeit repräsentiert wiederum ein führendes Kriterium für das metabolische Syndrom (KG Alberti, P Zimmet et al., 2006). Weitere Parameter für das metabolische Syndrom sind ein Blutdruck >130/85 mmHg, niedriges HDL-Cholesterin, gestörte Glukosetoleranz und Hypertriglyzeridämie. Patienten mit diesen Kriterien weisen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Diese oben genannten Kriterien konnten bei Psoriasis-Patienten signifikant häufiger beobachtet werden (M Wakkee, HB Thio et al., 2007). Eine weitere Komorbidität, die sich aber vielmehr als Therapiefolge der *Psoriasis* entwickelt hat, ist die Entstehung von Hauttumoren. Hierzu zählen vor allem die ausgedehnte Systemtherapie mit Methotrexat und Ciclosporin (E Christophers, 2007). Jacobson et al. konnten ebenfalls eine Verschlechterung der *Psoriasis*, bzw. sogar eine Neuentstehung der Erkrankung bei vorher Gesunden unter Therapie mit TNF-alpha-Blockern, wie Infliximab oder Etanercept, feststellen (LT Jacobsson, C Turesson et al., 2005). PUVA-Therapie scheint das Risiko für die Entstehung von Spinaliomen zu erhöhen (B Lindelof, B Sigurgeirsson et al., 1991, RS Stern and EJ Lunder, 1998). Einer Gruppe aus Großbritannien gelang es, in einer retrospektiven Studie nachzuweisen, dass Psoriatiker verglichen zu einer gesunden Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Hodgkin-Lymphomen und kutanen T-Zell-Lymphomen aufweisen (JM Gelfand, DB Shin et al., 2006).

Nahezu 24 % der Psoriatiker leiden unter Depressionen (MA Gupta and AK Gupta, 1997). Psoriatiker haben oftmals ein vermindertes Selbstwertgefühl und mangelndes Selbstbewusstsein. Nicht eindeutig geklärt ist jedoch, ob die Systemtherapie, z.B. mit

Etanercept, die Depression auslöst oder ob sie vorher schon bestanden hat (S Tying, A Gottlieb et al., 2006).

1.1.4 Epidemiologie

Die epidemiologische Datenlage zur Schuppenflechte ist bis heute rar, da es nicht genügend valide Kriterien gibt, um die Diagnose sicher zu stellen (MA Johnson and AW Armstrong, 2013).

Allgemein ist die weiße Bevölkerung mit 2 bis 3 % in Nordeuropa, Skandinavien und den kaukasischen Ländern am häufigsten betroffen. Lomholdt et al. konnten auf den Färöer Inseln eine Prävalenz von 2,8 % feststellen (G Lomholt, 1964). In Asien hingegen zeigen nur 0,1 % der Bevölkerung das klinische Bild einer *Psoriasis*. Noch seltener tritt die Krankheit in Afrika auf (MA Lowes, AM Bowcock et al., 2007): Hier ist die Prävalenz abhängig von der geographischen Position. In Westafrika, wie z.B. in Nigeria mit 0,08 bis 0,9 % oder in Mali mit 0,05 % ist die Prävalenz niedriger als in Ost- oder Südafrika (V Chandran and SP Raychaudhuri, 2010). In Zentraleuropa liegt die Prävalenz bei ungefähr 1,5 % (EM Farber and ML Nall, 1974). Eine Studie aus den USA von Christophers et al. zeigte, dass die Prävalenz unter der schwarzen Bevölkerung mit 0,45 bis 0,7 % niedriger ist als die der restlichen US-amerikanischen Bevölkerung, deren Prävalenz mit 1,4 bis 4,6 % deutlich höher liegt (E Christophers, 2001). Eine andere Studie belegt, dass die Schuppenflechte in Australien bei den Aborigines (AC Green, 1984) nahezu nicht vorkommt.

Neben der Ethnizität scheint ebenfalls die Breitengradzahl die Prävalenz der Schuppenflechte zu beeinflussen, ein Fakt, der vermutlich auf einen günstigen Effekt der Sonneneinstrahlung zurückzuführen ist. So ist die Bevölkerung an Nord- und/ oder Südpol häufiger betroffen als in Äquatornähe.

Die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr beträgt rund 60 Fälle pro 100.000 in der weißen Bevölkerung. Männer und Frauen sind gleichermaßen häufig betroffen (G Lomholt, 1964). Bemerkenswert ist, dass die Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz der Schuppenflechte in den letzten Jahren kaum gestiegen sind, vor allem wenn man bedenkt, dass äußere Faktoren in der Ätiogenese der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen (E Christophers, 2001). Ebenso wenn man die Schuppenflechte mit anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen vergleicht, wie beispielsweise dem *Morbus Crohn*, fällt auf,

dass dieser in den vergangenen Jahren in seiner Prävalenz deutlich gestiegen ist (E Christophers, 2001). Die Ursache für diese Tatsache bleibt bis heute allerdings weitestgehend unklar.

1.1.5 Geschichte der Psoriasis

Im alten Griechenland stellte der Arzt Hippokrates (ca. 460-377 v. Chr.) erstmals schuppige Hautveränderungen an Patienten fest. Er benutzte das altgriechische Wort „*Psora*“, was „juckend“ bedeutet.

Der Erste, der die Schuppenflechte in seinem Werk „*De re medica libri octo*“ beschrieb, war der römische Enzyklopädist Cornelius Celsus im 1. Jahrhundert v. Chr. . Interessanterweise benutzte er in seiner Beschreibung aber weder die Begriffe *Psora*, *Psoriasis* noch *Lepra*. Der Erste, der den Ausdruck „*Psoriasis*“ benutzte war Galen von Pergamon (131-201 v.Chr.). Er beschrieb juckende und schuppige Läsionen am *Skrotum* und Augenlid, später ging man allerdings davon aus, dass es sich bei seiner Umschreibung vielmehr um das seborrhoische Ekzem handelte. Viel später - 1808 - war es Robert Willan, ein britischer Dermatologe, der als Erster die *Psoriasis* als papulosquamöse Hauerkrankung beschrieb und sie in verschiedene Arten unterteilte. Nach seinem frühzeitigen Tod führte Thomas Bateman, ebenfalls britischer Arzt, dessen Arbeit fort und konzentrierte sich vor allem auf die Therapie der Schuppenflechte. Beide definierten *Psoriasis* als ein „Hautbild mit irregulären Hautveränderungen“, wohingegen die *Lepra* zirkuläre, gleichmäßige Läsionen aufweist. Ihnen gelang es also nur teilweise die *Lepra* von der Schuppenflechte abzugrenzen.

Erst dem Österreicher Ferdinand von Hebra gelang 1841 eine einheitliche Definition und die totale Abgrenzung zu Lepra, indem er die Klassifikation von Willan verfeinerte. Zwei wichtige Wissenschaftler seien noch erwähnt, die einen wesentlichen Beitrag zur klinischen Diagnostik der Schuppenflechte beitrugen:

Heinrich Köbner (1838-1904), ein dermatologischer Professor aus Breslau, beschrieb 1872 das sogenannte „Köbner-Phänomen“, bzw. den isomorphen Reizeffekt.

Heinrich Auspitz (1835-1886), sein österreichischer Kollege, war dermatopathologisch sehr interessiert und führte die für *Psoriasis* typischen Begriffe Parakeratose und

Akanthose erstmals ein. Nach ihm wurde schließlich auch das Auspitz-Phänomen benannt (F Gruber, M Kastelan et al., 2004).

1.1.6 Psoriasis-Subtypen

1985 fanden Henseler und Christophers heraus, dass es zwei Formen der *Psoriasis* gibt, die sich abhängig vom Alter ausprägen, eine im frühen (early-onset), die andere im späteren Lebensalter (late-onset) (T Henseler and E Christophers, 1985). Die frühe Form wird auch als Typ-1-Psoriasis bezeichnet und manifestiert sich meist vor dem 40. Lebensjahr, mit Häufigkeitsgipfel zwischen dem 16. und 17. Lebensjahr (MH Allen, H Ameen et al., 2005). Die späte Form wird auch als Typ-2-Psoriasis bezeichnet und tritt am häufigsten zwischen dem 57. und 60. Lebensjahr auf (MH Allen, H Ameen et al., 2005). Klinisch unterscheiden sich die beiden Formen dadurch, dass die Typ-1-Psoriasis meist einen schwerwiegenderen Verlauf zeigt, häufig zu Rezidiven neigt und eine Beteiligung der Nägel umfassen kann (C Ferrandiz, RM Pujol et al., 2002). Ferner scheint bei der frühen Form das Gesicht häufiger mitbetroffen zu sein und es zeigt sich ein ausgedehnter Befund im Köbner-Phänomen (JW Melski, JD Bernhard et al., 1983, JD Bernhard, 1996). Zusätzlich weist die Typ-1-Psoriasis verglichen zur Typ-2-Psoriasis eine häufigere positive Familienanamnese auf sowie eine stärkere Assoziation zu HLA-Allelen, im Speziellen zu HLA-Cw6 und DR-7 (MH Allen, H Ameen et al., 2005). Die late-onset Psoriasis zeigt im Allgemeinen einen stabilen klinischen Verlauf, hat meist eine negative Familienanamnese und weist keinerlei Assoziation zu genetischen Allelen auf.

1.1.7 Klinische Manifestation

1.1.7.1 Kutane Manifestation

Mit ca. 90 % der Fälle stellt die *Psoriasis vulgaris* den Haupttypus der Schuppenflechte dar. In Deutschland zeigt sie eine Prävalenz von 2 % (M Augustin, K Reich et al., 2010). Sie imponiert durch scharf begrenzte, papulosquamöse Plaques, welche erythematös erscheinen und von silbrig-weißen Schuppen bedeckt sind. Diese Plaques erscheinen in ihrer Größe sehr variabel: Es können kleine, punktförmige, dünne bis hin zu handteller-großen, dicken Plaques entstehen (CE Griffiths and JN Barker, 2007).

Psoriasis vulgaris kann sich zwar im Kindesalter erstmalig präsentieren, häufiger taucht sie jedoch im Erwachsenenalter auf und persistiert dann lebenslang. Prädilektionsstellen

der *Psoriasis vulgaris* sind die Außenseiten von Ellbogen und Knie, die Kopfhaut sowie Bauchnabel und die Lumbosakralregion. Sie kann an der jeweiligen Stelle lokalisiert bleiben oder aber im Laufe der Zeit generalisieren. Die Plaques sind am aktivsten an ihrer Außenseite: Frische Läsionen können ringförmig-symmetrisch erscheinen und im Zentrum gesunde Haut aufweisen. Eine aktiv-entzündliche *Psoriasis* ist durch ein positives Koebner-Phänomen charakterisiert (s.o.) (CE Griffiths and JN Barker, 2007).

Die inverse Form der *Psoriasis* wird als *Psoriasis inversa* bezeichnet und tritt nur intertriginös auf, also im Achselhöhlen- und Leistenbereich sowie in der *Rima ani*. Diese Form ist meist frei von Schuppen und imponiert als rötlich-glänzende Erhabenheit (MP Schon and WH Boehncke, 2005).

Eine weitere bekannte Subform ist die *Psoriasis guttata*, die eine akute, eruptive Form der Schuppenflechte im Kindes- und Jugendalter bezeichnet und oftmals ca. zwei Wochen nach Infektion mit beta-hämolyisierenden Streptokokken im Bereich der oberen Atemwege auftritt. Ihre Läsionen haben einen Durchmesser von unter einem Zentimeter am Stamm, die in der Regel allerdings selbstlimitierend verlaufen. Nach drei bis vier Monaten heilt die *Psoriasis guttata* in der Regel wieder ab; das Vorkommen eines Rezidivs ist noch nicht eindeutig geklärt. Martin et al. fanden 1996 in einer Studie heraus, dass nur ca. Ein Drittel der Patienten mit *Psoriasis guttata* im Laufe ihres Lebens eine stabile Plaque-Psoriasis entwickeln (BA Martin, RJ Chalmers et al., 1996).

Die generalisierte Form der Schuppenflechte, die sog. von Zumbusch-Psoriasis, bezeichnet eine gefährliche Verlaufsform. Die Hautveränderungen dieser selten auftretenden Form imponieren als disseminierte, dunkelrote, sterile Pusteln, die Eiter entlassen können. Plaques treten weniger auf. Die Haut ist in der Regel am gesamten Integument betroffen und stark entzündet. Der Patient hat meistens hohes Fieber und Schüttelfrost, sein Allgemeinzustand ist durch ein starkes Krankheitsgefühl eingeschränkt, zusätzlich tritt eine dermopathische Lymphadenopathie auf (CE Griffiths and JN Barker, 2007). Wenn es zum Auftreten einer akuten Exazerbation von Pusteln auf dem Boden bereits bestehender Areale kommt, spricht man von der *Psoriasis cum pustulatione*.

Zuletzt gibt es zwei lokalisierte Formen der Schuppenflechte: Die sogenannte *Psoriasis palmoplantaris pustulosa* und die *Acrodermatitis continua suppurativa* (Hallopeau).

Erstere tritt ausschließlich an den Hand- und Fußinnenflächen auf und betrifft Frauen neunmal häufiger als Männer. Klassisch für diese Form sind gelblich-braune Pusteln auf

erythemathösem Grund mit sterilem Inhalt. Die *Psoriasis palmoplantaris pustulosa* zeigt eine starke Assoziation zu Nikotinabusus und tritt vor allem um das vierte bis fünfte Lebensjahrzehnt auf (CE Griffiths and JN Barker, 2007). Die *Acrodermatitis continua suppurativa* tritt extrem selten auf und befällt vor allem die Akren. Hier kommt es zur Ausbildung von konfluierenden Pusteln, die betroffenen Hautareale zeigen sich stark entzündet. Bei wiederholtem Vorkommen dieser Pusteln können die Nägel und Nägelmatrix atrophieren und im äußersten Falle die Knochen der Endphalangen zerstört werden. Die *Acrodermatitis continua suppurativa* wird als Sonderform der lokalisierten *Psoriasis palmoplantaris pustulosa* angenommen (VN Sehgal, P Verma et al., 2011).

Bei der erythrodermischen *Psoriasis* ist nahezu die komplette Haut betroffen. Die Erythrodermie wird als Maximalform der *Psoriasis* betrachtet, da sie zu Hypothermie, Hypalbuminämie und letztlich zu Herzversagen führen kann und somit als akut lebensbedrohlich gilt. Die Erythrodermie kann aber nicht nur durch Schuppenflechte ausgelöst werden, sondern auch durch andere schwerwiegende Hauterkrankungen, wie beispielsweise das kutane T-Zell-Lymphom. Die komplette Haut stellt sich feuerrot dar und ist von Schuppen bedeckt. Im Blutbild können eine Leukozytose und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit auftreten (CE Griffiths and JN Barker, 2007).

1.1.6.2 Extrakutane Manifestationsformen

Eine weitere Unterform stellt die Nagelpsoriasis dar. Sie tritt bei 40-50 % aller Psoriasis-Patienten auf, bzw. bei 70-80 % aller Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis (KR Schons, CF Knob et al., 2014). Die Nagelpsoriasis kann aber auch isoliert auftreten. Die Fingernägel sind hierbei wesentlich häufiger betroffen als die Fußnägel. Das Nagelbett, die Matrix und das *Paronychium* können befallen sein. Die häufigste Form ist die Nageltüpfelung: Hierbei handelt es sich um kleine Unebenheiten in der Nagelplatte, die im Licht reflektieren können und die durch eine Psoriasisläsion in der dorsalen *Matrix* entstehen. Sie kommt bei ca. 70 % der Patienten vor. Eine weitere Erscheinungsform der Nagelpsoriasis sind die sogenannten Ölflecken: Subunguale Psoriasisläsionen im Nagelbett führen zu verstärkter Hornbildung, welche wiederum die Entstehung von gelblichen Flecken, "Ölflecken", begünstigt. Erscheint die Nagelmatrix krümelig, teilweise wie abgesplittert, handelt es sich um die sog. psoriatische *Onychodystrophie*.

Die Nägel sind regelrecht dystroph. Anstelle der Nageplatte wird lediglich ein krümeliges Hornverband produziert, welches proliferiert und sich am Rand der *Lunula* aufbaut. Im Nagelbett lässt sich also krümeliges Hornmaterial nachweisen (G Lavaroni, F Kokelj et al., 1994).

Die Psoriasis-Arthritis zählt ebenfalls zu den extrakutanen Manifestationen der Schuppenflechte und ist definiert als eine seronegative Spondyloarthritis, d.h. im Serum sind keine Rheumafaktoren nachweisbar. Sofern jedoch das Achsenskelett mit betroffen ist, sind bei ca. 70 % der Patienten HLA-B27-Marker im Serum nachweisbar. Die Psoriasis-Arthritis hat eine Prävalenz von 0,1 %, bei Patienten mit *Psoriasis* zeigt sie eine Häufigkeit zwischen 6 und 48 % (MS Day, D Nam et al., 2012). Die Arthritis kann der Hautbeteiligung etliche Jahre vorausgehen, dies ist bei ungefähr 20 % der Patienten der Fall. In 10 % der Fälle geht die Schuppenflechte der Gelenkbeteiligung voraus (DD Gladman, C Antoni et al., 2005). Das Manifestationsalter liegt meist zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, Frühformen im Kindesalter können jedoch auch vorkommen. Man unterscheidet fünf verschiedene Subformen der Psoriasis-Arthritis (AJ Sankowski, UM Lebkowska et al., 2013):

1. Distale Interphalangeale Psoriasisarthritis

Bei dieser Form, die weitestgehend Männer betrifft, können entweder alle Gelenke eines Finger-, bzw. Fußgliedes oder ein ganzer Strahl (Daktylitis) betroffen sein. Die Interphalangealgelenke zeigen sich oft weniger entzündet. Durch die starke Schwellung können sich sogenannte „Wurstfinger“ bilden, deren Beweglichkeit schmerzhaft eingeschränkt ist. Sind die Gelenke sehr stark destruiert, zeigen sie röntgenologisch das sogenannte „Pencil-in-cup-Phänomen“: Dies beschreibt die Tatsache, dass die proximale *Phalanx* durch Osteolyse stark ausgedünnt ist und auf die hypertrophierte proximale *Phalanx* trifft.

2. Asymmetrische Oligoarthritis:

Diese Form stellt die häufigste Form dar und ist durch eine hohe HLA-B27-Assoziation charakterisiert. Sie kann ein oder mehrere Gelenke befallen und tritt nicht nur an den Fingergelenken, sondern auch am Knie- und Sprunggelenk auf.

3. Symmetrische Polyarthritis vom rheumatoiden Typ:

Sie tritt häufiger bei Frauen auf. Die Differenzialdiagnose zur rheumatoiden Arthritis ist schwierig zu stellen.

4. Spondyloarthritis:

Ein isoliertes Auftreten kommt selten vor, Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

5. Mutilierende Psoriasisarthritis:

Sie stellt mit einem Vorkommen von 5 % eine Rarität unter den Psoriasis-Arthritiden dar. Diese Form manifestiert sich vor allem an Händen und Füßen, aber auch im Sakroiliakgelenk und führt hier zur raschen Destruktion von Gelenkflächen. Sie verläuft stark entzündlich mit massiven Schmerzen und führt zum schnellen Abbau von Knorpel, Knochen wird umgebaut.

1.1.7 Diagnostik

1.1.7.1 Klinische Zeichen

Das klinische Erscheinungsbild der *Psoriasis* tritt von Patient zu Patient unterschiedlich zu Tage, weshalb die Diagnostik dieser Erkrankung für den Unerfahrenen nicht immer einfach ist und vorher wichtige Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden sollten.

Es gibt jedoch drei wichtige diagnostische Zeichen, die das Feststellen dieser Erkrankung erleichtern und sich in den vergangenen Jahren als zuverlässig bewährt haben:

1. Das Kerzenwachsphänomen:

Kratzt man mit einem Spatel an einer Plaque, lösen sich die Stellen und ähneln den Wachsresten einer Kerze.

2. Phänomen des letzten Häutchens:

Entfernt man die Läsionen, lässt sich oftmals ein dünn durchschimmerndes "letztes Häutchen" nachweisen.

3. Auspitz-Phänomen/ Phänomen des blutigen Taus:

Entfernt man die letzte Schicht der *Epidermis*, treten punktförmige Blutungen an der betroffenen Stelle auf.

Als weiteres wichtiges Instrument zur Bestimmung des Schweregrads der *Psoriasis* dient der PASI-Score (siehe Hauptteil).

Neben dem PASI steht der PGA, der „Physician Global Assessment“, zur Beurteilung des Schweregrads der *Psoriasis* zur Verfügung. Er beurteilt das Hautbild anhand einer 7-Punkte-Skala, ebenfalls basierend auf Rötung, Schuppung und Infiltration der Plaques. „0“ bezeichnet ein gesundes Hautbild ohne Symptome und „7“ bezeichnet die

schwere *Psoriasis* mit auffällig dicken Schuppen, die stark gerötet sind. Als einfaches Instrument zur Bestimmung der von der *Psoriasis* betroffenen Körperoberfläche wird die BSA herangezogen, die „Body Surface Area“, angegeben in %. Ab einem BSA größer „10“ spricht man von einer mittelschweren bis schweren *Psoriasis* (K Reich and U Mrowietz, 2007).

Ein weiteres Werkzeug, in Form eines Fragebogens, ist der „Dermatology Life Quality Index“, kurz DLQI. Mit ihm lassen sich wichtige Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erheben. Die Fragen beziehen sich auf aktuelle Beschwerden, Freizeitaktivitäten, Beziehungen und Selbstwertgefühl. Der DLQI kann einen Höchstwert von „30“ annehmen. Ab einem Wert von über „10“ fühlt sich der Patient durch seine Hauterkrankung stark beeinträchtigt (A Nast, IB Kopp et al., 2007). Die Leitlinie zur *Psoriasis* von 2005 hat festgelegt, dass ab einem PASI von über „10“ oder einem BSA über „10“ und einem DLQI größer „10“ eine mittelschwere- bis schwere *Psoriasis* vorliegt und diese eine Symptomtherapie notwendig macht (CH Smith, AV Anstey et al., 2005). Als letztes Messinstrument, das zur Erfassung einer wichtigen Komorbidität der *Psoriasis* gilt, sei der PsA-Fragebogen zu erwähnen. Er gibt alle mit der Schuppenflechte-assoziierten Gelenkmanifestationen an: *Psoriasis-Arthritis*, *Sakroiliitis* und *Enthesitis*. All diese Messinstrumente helfen zwar zur Erfassung der Schwere der *Psoriasis*, indem man die Symptome dadurch besser objektivieren kann, eine allgemeine Definition zum Schweregrad der Schuppenflechte gibt es allerdings noch nicht.

1.1.8 Wichtige Differentialdiagnosen

Die Effloreszenzen der Schuppenflechte ähneln initial oftmals denen einer *Tinea*, bzw. einer Candidose oder einem nummulärem Ekzem. Auch Ähnlichkeiten zu einer *Pityriasis rosea* oder einem seborrhoischen Ekzem können gegeben sein. Im Erythrodermie-Stadium ist die *Psoriasis* leicht zu verwechseln mit einem kutanem T-Zell-Lymphom oder mit der *Pityriasis rubra pilaris* (M Lebwohl, 2003).

1.1.9 Histologie

Die Schuppenflechte präsentiert sich histologisch durch drei verschiedene Gegebenheiten: Eine entzündliche Leukozyteninfiltration in der *Dermis*, dilatierte Blutgefäße sowie eine stark verbreiterte *Epidermis* (CE Griffiths and JN Barker, 2007).

Die verdickte *Epidermis* (Akanthose) ist bedingt durch eine zu niedrige Expression von Markern, die für die Keratinozyten-Differenzierung essentiell sind, z.B. Keratin K1 und K10 (CE Griffiths and JN Barker, 2007). Diese verminderte Ausprägung bedingt außerdem eine Verdickung des *Stratum corneum* (Hyperkeratose), einen Verlust des *Stratum granulosum*, eine Parakeratose (Bildung von unreifen Keratinozyten), die Ausbildung von tief ausgezogenen Rete-Leisten in der *Epidermis* sowie subkorneale Munro-Mikroabszesse. Die Differenzierung der Keratinozyten ist bei der *Psoriasis* also stark verändert (AM Bowcock and JG Krueger, 2005). In der Basalschicht ist ihre Mitoserate stark erhöht. Diese veränderte Differenzierung und die damit einhergehende stark hyperproliferative *Epidermis* bedingen letztlich die Schuppung der *Psoriasis*. Durch die dilatierten Blutgefäße erscheinen die Plaques rötlich-entzündet.

Ferner, da es sich um eine Immunreaktion der Haut handelt, kommt es zu einer generalisierten Entzündung der *Dermis*, welche von neutrophilen Granulozyten, T-Lymphozyten und Makrophagen durchsetzt ist.

1.1.10 Immunpathologie

Lange Zeit ging man davon aus, *Psoriasis* sei in erster Linie durch eine epidermale Keratinozytenproliferation bedingt und die Entzündungsreaktion der Haut eine Folge davon (CE Griffiths and JN Barker, 2007).

Entscheidender Motor in der Immunpathologie scheint jedoch das zell-vermittelte, adaptive Immunsystem zu sein. Dominierend sind hier die T-Lymphozyten. Sie werden vor allem durch Keratinozyten und dendritische Zellen aktiviert und wandern dann in Richtung *Epidermis* und in den oberen Abschnitt der *Dermis*. Im Detail handelt es sich dabei um CD4-positive- und CD8-positive T-Zellen. Zu Beginn der Erkrankung treten vorwiegend CD4-positive T-Zellen in der oberen *Dermis* auf, welche sich dann im weiteren Verlauf mit CD8-positiven T-Zellen zusammenschließen. Letztlich folgen sie dann einem Antigen in Richtung *Epidermis*. Diese Leukozyteninfiltration führt letztlich zu einer Hyperplasie der *Epidermis* (H Valdimarsson, BS Baker et al., 1995). Es gibt bestimmte

Adhäsionsmoleküle, welche die Leukozytenadhäsion untereinander vorantreiben und bei Psoriasis-Patienten höher exprimiert sind, z.B. das interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 (JG Krueger, 2002).

Eine Vielzahl von unterschiedlichen Zellen üben Einfluss auf die Immunpathologie der *Psoriasis*: Dazu zählen Zytokine und Chemokine, dendritische Zellen, Neutrophile, T-Zellen und Keratinozyten. Zytokine spielen zum einen eine wichtige Rolle in der Immunpathogenese der Schuppenflechte. Die wichtigsten Zytokine sind Interleukin-1, -6,-8 und der Tumornekrosefaktor alpha (BJ Nickoloff, 1991). Werden diese fehlreguliert, kommt es zu typischen Gewebsveränderungen der *Psoriasis*. Pro-inflammatorische Zytokine treten vermehrt auf und sorgen dafür, dass bestimmte Adhäsionsmoleküle auf Keratinozyten und Endothelzellen vermehrt exprimiert werden und diese mit Leukozyten in Wechselwirkung treten (JT Elder, GJ Fisher et al., 1989, JN Barker, GD Karabin et al., 1991, P Neuner, A Urbanski et al., 1991, JE Murphy, C Robert et al., 2000). Das führt dazu, dass die Leukozyten vermehrt Richtung Entzündung und *Epidermis* wandern (CE Griffiths, JJ Voorhees et al., 1989, JN Barker, V Sarma et al., 1990) und dort ihre Wirkung entfalten. Verstärkt reguliert wird dieser immunpathologische Mechanismus durch die Exprimierung von Tumor-Nekrose-Faktor alpha, wie in mehreren Studien bereits gezeigt werden konnte.

Eine weitere Folge im Entzündungsgeschehen stellt die Einwanderung neutrophiler Granulozyten in die *Epidermis* dar, welche mikroskopisch zu den typischen sogenannte Mikroabszessen führt. Eine ebenfalls wichtige Rolle in der Pathogenese der *Psoriasis* spielen die Th17-Zellen, deren Differenzierung unter anderem durch Interleukin-23 angeregt wird. Die Th17-Zellen, aber auch unterschiedliche Mastzellen und neutrophile Granulozyten, produzieren nach Interaktion mit IL-23 verschiedene Subtypen an Interleukinen (IL), wie beispielsweise IL-17A und IL-17F, welche wiederum die für die Schuppenflechte typische Keratinozytenproliferation stimulieren (WH Boehncke and MP Schon, 2015). Neue Therapieansätze setzen gezielt auf die IL-17-Blockade an (siehe Kapitel Therapie). Ferner konnte gezeigt werden, dass bestimmte sogenannte antimikrobielle Peptide (AMP's), wie z.B. Cathelicidin-LL-37 und beta-Defensine, in psoriatischen Läsionen überexprimiert werden und versuchen, einwandernde Erregerkeime abzuwehren. Sie fördern die Chemotaxis der Leukozyten und regen Keratinozyten dazu an, vermehrt pro-inflammatorische Mediatorstoffe freizusetzen (A

Batycka-Baran, J Maj et al., 2014). Von Cathelicidin-LL-37 im Speziellen weiß man mittlerweile, dass es in der Entstehung vieler Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise der Rheumatoiden Arthritis oder dem systemischen *Lupus erythematoses* beschrieben wird und über Auslösung einer Interferon-Antwort die Entstehung einer Autoimmunerkrankung induzieren kann (JM Kahlenberg and MJ Kaplan, 2013). Die genaue Interaktion von antimikrobiellen Peptiden im Zusammenhang mit der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen muss allerdings noch näher erforscht werden.

Zusätzlich zeigt das klassische Schuppenflechte-Hautbild eine gesteigerte Angiogenese, also ein gesteigertes Blutgefäßwachstum durch vermehrtes Vorhandensein pro-angiogenetischer Faktoren (M Detmar, LF Brown et al., 1994, K Kuroda, A Sapadin et al., 2001).

Sogenannte anti-inflammatorische Mediatorstoffe hingegen, wie beispielsweise Interleukin-10, werden bei der Schuppenflechte vermindert gebildet. Dazu kommt, dass T1-Helferzellen wiederum vermehrt auftreten, welches das Bild des Ungleichgewichts der Zytokine nochmals verstärkt (G Michel, A Mirmohammadsadegh et al., 1997, K Asadullah, W Sterry et al., 1998, K Ghoreschi, P Thomas et al., 2003).

Die genaue Interaktion der Zytokine und in welchem Zusammenhang sie mit der Schuppenflechte stehen, ist allerdings noch Gegenstand aktueller Forschung.

Neben den Zytokinen nehmen auch bestimmte Chemokine eine besondere Rolle ein (MP Schon and T Ruzicka, 2001, B Homey, H Alenius et al., 2002). So konnten verschiedene Chemokin-Rezeptoren detektiert werden, deren Expression typisch für die Effektor-T-Zellen sind, welche wiederum einen entscheidenden Beitrag zur Entstehung der Schuppenflechte leisten. Zu diesen Chemokin-Rezeptoren zählen das kutane Lymphozyten-Antigen CLA und CCR4 (CC Chemokin Rezeptor 4) (JJ Campbell, G Haraldsen et al., 1999). Weitere Chemokine, welche die Migration von T-Helferzellen unterstützen sollen, sind z.B. CCL20 (macrophage tory protein 3 alpha, or MIP-3-alpha) (MP Schon and T Ruzicka, 2001), CCL27 (cutaneous T-cell-attracting chemokine, or CTACK) (B Homey, H Alenius et al., 2002), Monokine (MIG), welche durch Interferone induziert werden (M Goebeler, A Toksoy et al., 1998) und MCP-1, das sogenannte Monozyten-chemotaktische Protein.

Neben Zyto- und Chemokinen scheinen aber auch bestimmte Neuropeptidasen eine wichtige Rolle in der Immunpathogenese der Schuppenflechte zu spielen. Dazu zählen in erster Linie Substanz P und NGF (nerve growth factor) sowie deren Rezeptoren, den p75-Neurotrophin-Rezeptor und die sogenannte Tyrosinkinase A (M Steinhoff, S Stander et al., 2003, SP Raychaudhuri and SK Raychaudhuri, 2004). Dass die Neuropeptidasen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Schuppenflechte spielen, wird weiterhin untermauert durch die Tatsache, dass diese Mediatoren vermehrt in den End-Hautnerven von Psoriasis-Plaques vorzufinden sind. Ebenfalls die Tatsache, dass die typischen Psoriasis-Läsionen im symmetrischen Verteilungsmuster in Erscheinung treten, legt einen Zusammenhang mit dem Nervensystem nahe.

Wie genau nun die Rekrutierung von Leukozyten im Zusammenhang mit der Schuppenflechte abläuft, kann man sich in etwa folgendermaßen vorstellen:

Bestimmte Adhäsionsmoleküle, sogenannte Selektine sorgen dafür, dass die Leukozyten entlang des Endothels des Blutgefäßes wandern. Beispiele für diese Selektine sind etwa P-Selektin und E-Selektin (K Ley, 2001).

Nach Kontakt mit verschiedenen Integrinen und Adhäsionsmolekülen, wie z.B. Mitglieder der Immunglobuline, werden im Blutstrom befindliche Leukozyten sensibel für Chemokine und befestigen sich am Endothel. Eines dieser Integrine ist LFA-1. Bedeutsam ist dieses Molekül vor allem bei antipsoriatischer Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Efalizumab, welcher LFA-1 direkt blockiert (TS Kupper, 2003).

Zusammenfassend tragen also die T-Lymphozyten einen entscheidenden Beitrag zur Immunpathologie der Psoriasis bei, indem sie die Migration der Leukozyten beeinflussen und somit auch für die Therapie der Schuppenflechte einen wichtigen Ansatzpunkt darstellen (WH Boehncke and MP Schon, 2003).

In Studien konnte außerdem ein Faktor herausgefunden werden, dessen Serumkonzentration mit dem Schweregrad der Schuppenflechte korreliert: Das VEGF, vascular endothelial growth factor, ein Signalmolekül (D Creamer, MH Allen et al., 1996), welches vor allem in der Angiogenese eine wichtige Rolle spielt. Es konnte nachgewiesen werden, dass VEGF in Psoriasis-Läsionen signifikant erhöht ist (M Detmar, LF Brown et al., 1994). Die Wechselwirkung zwischen VEGF und dem Angiopoetin/Tie-Signalweg, einem Wachstumsfaktor, dessen Wirkung zur Einsprossung von Blutgefäßen ins Gewebe führt, wird durch den Tumor-Nekrose-Faktor TNF-alpha reguliert (J Holash, PC

Maisonpierre et al., 1999, K Kuroda, A Sapadin et al., 2001). Blockiert man TNF- α , z.B. mittels eines chimären, monoklonalen Antikörpers wie Infliximab, wird dementsprechend auch der VEGF-Angiopoetin-Tie-Signalweg blockiert, was wiederum die Schuppenflechte begünstigt (T Markham, C Mathews et al., 2006) und somit ein gutes therapeutisches Mittel darstellt.

1.1.11 Therapie

1.1.11.1 Allgemeines zur Therapie

Die Behandlung der Schuppenflechte stellt für den Dermatologen eine komplexe Aufgabe dar, nicht zuletzt weil sich ihm eine große Palette an Therapiemöglichkeiten bietet. Zwei Faktoren sind in der Therapie der Schuppenflechte von großer Bedeutung: Zum einen handelt es sich um eine chronisch-entzündlich verlaufende Erkrankung, d.h. mit adäquater Therapie kann man lediglich eine Linderung der Symptome erreichen, dennoch keinesfalls eine komplette Remission. Zum anderen müssen in der Therapie individuelle Faktoren des Patienten berücksichtigt werden, wie eventuelle Begleiterkrankungen (z.B. *Diabetes mellitus*), Unverträglichkeiten von vorherigen Therapieformen, die jeweilige klinische Erscheinungsform der *Psoriasis* (z.B. mit Vorhandensein von Gelenkbeteiligung) sowie die psychische Lage des Patienten und seine entsprechende Compliance.

Drei verschiedene Möglichkeiten bilden wesentlich das Gerüst der Psoriasisbehandlung: Die topische Therapie, die Licht- bzw. Fototherapie und die systemische Therapie.

1.1.11.2 Topische Therapie

Die topische Monotherapie bildet nach wie vor den Grundstein der Behandlung der Schuppenflechte und stellt eine der ältesten Formen dar.

Es gibt vier verschiedene Substanzen, die im klinischen Alltag Verwendung finden:

1. Vitamin D und dessen Derivate

Vitamin D und seine Derivate eignen sich vor allem als aufrechterhaltende Therapieform der *Psoriasis* und gelten als Erstrangmedikation. Es gibt drei verschiedene Formen auf dem Markt: Der aktive Metabolit von Vitamin D₃, Calcitriol, und synthetische Abkömmlinge wie Talcacitol und Calcipotriol. Diese Stoffe können in verschiedensten Applika-

tionsformen verabreicht werden, z.B. als Cremes und werden ein- bis zweimal täglich auf die Läsionen aufgetragen.

Man hat herausgefunden, dass Calcitriol eine bessere Toleranzverträglichkeit aufweist als Calcipotriol; Calcipotriol soll hingegen effektiver sein und hat ungefähr eine genauso hohe Potenz wie lokale Glukokortikoide.

Ferner hat Calcipotriol einen enormen Vorteil gegenüber den anderen Vitamin-D₃- Derivaten durch seine mangelnde, bzw. fehlende Wirkung gegenüber dem Kalziumhaushalt (K Kragballe, 1991).

2. Dithranol

Dithranol, ein Cignolin, gehört zur chemischen Gruppe der Hydroxyanthrone und dient ebenfalls der Linderung topischer psoriatischer Symptome. Sein Gebrauch als topisches Antipsoriatikum ist in den letzten Jahren jedoch stetig zurückgegangen. Lange Zeit blieb der Wirkmechanismus von Dithranol unklar, eine kürzlich veröffentlichte Studie von McGill et al. konnte allerdings eine direkte Wirkung auf Mitochondrien nachweisen (A McGill, A Frank et al., 2005).

Die Konzentration von Dithranol sollte bei der Therapie der Schuppenflechte sorgfältig bedacht werden: Man startet mit 0,125 % und steigert im Verlauf auf eine Maximalkonzentration von 1 %, immer an der Grenze zur Erythembildung. Die Gefahr bei höheren Konzentrationen besteht in der Entwicklung einer toxischen Dermatitis, die sogenannte Cignolin-Dermatitis. Weitere Nebenwirkungen sind Braunfärbungen der Haut durch Oxidation, Irritationen und Spannungsgefühl der Haut. Es konnte gezeigt werden, dass Dithranol monotherapeutisch eine geringere Wirkung zeigt als die Gabe von Glukokortikoiden oder Vitamin D-Derivaten (J Mason, AR Mason et al., 2002).

Eine Unterform der Dithranol-Therapie, die sich in den letzten Jahren bewährt hat, stellt die sogenannte Minutentherapie dar: Dabei wird Dithranol in hoher Dosis (meist 4 %) für ca. 30-60 Minuten auf die betroffenen Hautareale aufgetragen. Dithranol kann auch in Kombination verabreicht werden, besonders mit UVB-Fototherapie oder Glukokortikoiden. In einer Studie von Hutchinson et al. konnte gezeigt werden, dass Patienten nicht zuletzt wegen der kosmetischen Nebenwirkungen eine Vitamin D₃-Therapie der Dithranol-Therapie bevorzugen würden (PE Hutchinson, R Marks et al., 2000).

3. Glukokortikoide

Topische Glukokortikoide gelten als die mit Abstand am häufigsten verschriebenen Mittel gegen *Psoriasis*. Sie sind vor allem in der Kurzzeittherapie sehr effizient und erzielen oftmals ein zufriedenstellendes, kosmetisches Ergebnis. Vor allem bei akutem Entzündungsgeschehen bewirken sie akzeptable Ergebnisse, wobei allerdings bei Absetzen mit einem erneuten Auftreten von Psoriasis-Läsionen zu rechnen ist.

Starke und sehr starke Glukokortikoide, wie z.B. Betamethason scheinen in der Behandlung der Schuppenflechte effektiver zu sein als milde oder mittel-potente Glukokortikoide (J Mason, AR Mason et al., 2002). Nachteile stellen allerdings erhebliche Nebenwirkungen dar, die sich sowohl lokal als auch systemisch äußern können: Lokale Nebenwirkungen beinhalten Atrophien, *Purpura* und Hautstriae, periorale Dermatitis sowie Teleangiektasien; systemisch ist das Cushing-Syndrom eine gefürchtete Komplikation bei Daueranwendung von Glukokortikoiden. Aufgrund dieser zahlreichen Nebenwirkungen sollte die Therapie möglichst kurzweilig erfolgen. Kortikoide sollten maximal zweimal am Tag aufgetragen werden und sensible Areale, wie z.B. das Gesicht möglichst vermeiden. Meistens werden potente Kortikoide (Klasse III) verwendet, wie z.B. Betamethasonpropionat.

4. Salizylsäure

Die Salizylsäure wirkt stark keratolytisch und findet daher vor allem im Anfangsstadium der Schuppenflechte zur Lösung der Schuppen Anwendung. Meistens wird in 3- maximal 6 %-iger Konzentration angewendet. Heute weiß man von der Salizylsäure, dass sie bei Anwendung bei Kindern oder an behaarter Kopfhaut durch Resorption systemisch toxisch wirken kann.

5. Tazarotene

Tazaroten ist ein Retinoid, also ein Vitamin-A-Abkömmling, und findet ebenfalls Anwendung in der topischen Psoriasisbehandlung, vor allem bei der Plaques-Psoriasis. Monotherapeutisch zeigt es nur mäßigen Erfolg und wird deshalb oft in Kombination mit anderen Präparaten verabreicht, wie z.B. mit Vitamin-D-Präparaten oder Glukokortikoiden. Bis zu 20 % der Patienten zeigen Hautirritationen unter Tazaroten-Therapie (GD Weinstein, GG Krueger et al., 1997). Ferner haben diese Präparate teratogenes Potential, weshalb sie in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert sind.

6. Calcineurin- Hemmer

Topische Calcineurin-Hemmer wie beispielsweise Tacrolimus erzielen unter Okklusion gute Therapieerfolge und eignen sich vor allem für die Anwendung sensibler Areale, wie im Gesicht oder im Genitalbereich (M Leibold, AK Freeman et al., 2004).

7. Steinkohlenteer

Steinkohlenteer findet schon seit langer Zeit Anwendung in der Therapie der Schuppenflechte. Es ist in verschiedenen Formen erhältlich, wie z.B. als Cremes oder Shampoos. Am effektivsten ist roher Steinkohlenteer; seine Kombination mit UVB-Strahlung zeigt gute therapeutische Erfolge (sogenanntes Goeckerman-Schema).

1.1.11.2 Lichttherapie

Lange Zeit verwendete man natürliches Sonnenlicht zur Behandlung der Psoriasis (A Menter and CE Griffiths, 2007). Als am effektivsten hat sich die sogenannte UVB-Engbandspektrum-Strahlung erwiesen im Wellenlängenbereich von 311-313 nm. UVA-Strahlung mit einem breiteren Wellenlängenbereich zeigen nur mittelmäßigen Effekt (RJ Turner, D Walshaw et al., 2000). UVB-Strahlung lässt sich gut als Kombinationstherapie mit Teer (Goeckerman) oder Anthralin (Ingram) verabreichen.

Bei Anwendung von UVB-Strahlung muss die individuelle minimale Erythemdosis des Patienten identifiziert werden, um toxische Hautreaktionen und Verbrennungen zu vermeiden. Nebenwirkungen, die nach UVB-Therapie auftreten können, sind Hautverbrennungen, vorzeitiges Hautaltern und ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs. Eine Therapie mit UVB-Strahlung sollte bei Patienten mit systemischen *Lupus erythematosus* und *Xeroderma pigmentosum* vermieden werden (L Naldi and CE Griffiths, 2005)

1.1.11.3 PUVA Polychemotherapie

PUVA Polychemotherapie bezeichnet die Kombination von topischem oder auch oralem Psoralen, entweder 5- oder 8-Methoxypsoralen, einem natürlichen Wirkstoff, der die Haut für UV-Licht sensibilisiert, zusammen mit UVA-Licht. Häufig vorkommende Nebenwirkungen, die nach der Behandlung mit PUVA auftreten können, sind Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen sowie lokale Reaktionen wie Verbrennungen und Irritationen. Komplikationen, die nach einer PUVA-Therapie entstehen können, sind vorzeitiges Hautaltern, Augenschäden und ein vermutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung von Melanomen und anderen Hauterkrankungen. Kontraindikation für die Gabe von PUVA sind die Einnahme von lichtsensibilisierenden Medikamenten, wie z.B. Ciclosporin, helle

Hauttypen (I-II), Hautkrebs in der Anamnese sowie eine aktuelle Therapie mit Immunsuppressiva.

1.1.11.4 Systemtherapie

Die systemische Behandlung der Schuppenflechte gilt in erster Linie denjenigen Patienten, deren bisherige topische Therapie, bzw. Fototherapie erfolglos blieb. Auch mittelgradige bis schwere Formen der Psoriasis stellen eine Indikation zur systemischen Behandlung dar. Da aber die Systemtherapie viele Nebenwirkungen mit sich bringt, sollten Patienten vor Beginn der Therapie einer allgemeinen körperlichen Untersuchung unterzogen werden, sowie ein Hepatitis- und HIV-Status abgeklärt werden.

Es gibt verschiedene Medikamente, die in der systemischen Behandlung der Schuppenflechte Anwendung finden:

1. Methotrexat (MTX):

Methotrexat (MTX), ein Goldstandardmedikament in der Systembehandlung der therapieresistenten *Psoriasis* und Psoriasis-Arthritis, ist ein Antimetabolit und Folsäure-Antagonist und entfaltet seine Wirkung, in dem es die Purin-Synthese angreift und somit die DNA-Synthese und Zellreplikation inhibiert.

Methotrexat findet auch Anwendung bei etlichen Krebserkrankungen, wie z.B. bei der akuten lymphatischen Leukämie oder dem Mammakarzinom, aber auch bei vielen rheumatischen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen.

In einer veröffentlichten Studie von Sandhu et al. von 2003 über die schwere *Psoriasis* zeigte Methotrexat über einen Zeitraum von 12 Wochen verglichen zu Ciclosporin eine deutlich schnellere Regression der Psoriasis-Plaques (K Sandhu, I Kaur et al., 2003).

MTX wird meistens oral einmal pro Woche in einer Dosis zwischen 7,5-22,5 mg verabreicht; um Komplikationen zu vermeiden, wie z.B. gastrointestinale Beschwerden und makrozytäre Anämien, wird zusätzlich täglich 1-5 mg Folsäure verabreicht, ein Antidot von Methotrexat. Die Gabe von Folsäure kann jedoch die Wirksamkeit von Methotrexat vermindern (A Salim, E Tan et al., 2006). Methotrexat weist eine hohe Teratogenität auf und ist deshalb bei Schwangerschaft und Stillzeit streng kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen für die Gabe von MTX sind Immunsuppression, erhöhte Leberwerte, z.B. durch Alkoholismus und chronische Niereninsuffizienz. Wichtige

Nebenwirkungen von MTX sind die Entwicklung einer Lungenfibrose und bzw. oder Leberzirrhose, erhöhte Infektanfälligkeit, Knochenmarkssuppression, entzündliche Veränderungen der Lunge und Stomatitiden sowie Übelkeit, Erbrechen und Haarausfall. Aufgrund dieser schwerwiegenden Erkrankungen, die sich durch MTX-Therapie entwickeln können, sollten Patienten einem regelmäßigem Screening unterzogen werden. Weiterhin wird eine Teratogenität unter MTX-Einnahme beschrieben. Durch oxidativen Schaden auf DNA- und RNA-Strukturen kann es die Spermatogenese erheblich beeinträchtigen. Studien belegen außerdem eine mögliche Testosteron-Reduktion unter MTX-Einnahme durch direkte toxische Wirkung auf die männlichen Gonaden (S Padmanabhan, DN Tripathi et al., 2009). Eine sexuelle Dysfunktion bis hin zu Impotenz wurde unter MTX ebenfalls beschrieben, obwohl die Mechanismen dahinter bis heute nicht eindeutig geklärt sind (MA Aguirre, A Velez et al., 2002).

2. Ciclosporin

Ciclosporin zählt zu den Immunsuppressiva und wird bei schwerster therapieresistenter *Psoriasis* angewandt. Seine Wirkung besteht in der Hemmung von Calcineurin, welches wiederum für die Aktivierung von T-Zellen verantwortlich ist; ferner scheint Ciclosporin eine direkte Wirkung auf die epidermale Keratinozyten zu haben (MP Santini, C Talora et al., 2001). Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 2,5 mg/kg, diese Dosis kann ca. alle zwei bis vier Wochen auf eine Maximaldosis von 5mg/kg gesteigert werden (A Menter and CE Griffiths, 2007). Ciclosporin kann eine Hypertonie verursachen und ist stark nephrotoxisch, weshalb der Kreatinin-Spiegel regelmäßig überprüft werden sollte. Weitere wichtige Nebenwirkungen sind Hypertrichose, Gingivahyperplasie und gastrointestinale sowie neurologische Beschwerden.

3. Fumarsäureester

Fumarsäureester werden schon seit etlichen Jahren als Antipsoriasis-Mittel verwendet. Die auf dem Markt erhältlichen Präparate enthalten vier verschiedene Ester der Fumarsäure in jeweils unterschiedlichen Konzentrationen (U Mrowietz, E Christophers et al., 1999). Ein enormer Vorteil der Fumarsäureester gegenüber anderen Systemtherapeutika ist das fehlende Auftreten schwerwiegender Komplikationen. Vor allem aber in höherer Dosierung kann es zu gastrointestinalen Beschwerden, wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen sowie zur Flush-Symptomatik kommen (JJ Hoefnagel, HB Thio et al., 2003).

4. Retinoide

Retinoide bezeichnen synthetische Derivate von Vitamin A. Therapeutisch eingesetzt wird vor allem das Acitretin, ein monoaromatisches Retinoid, welches den Vorgänger Etretinat abgelöst hat. Dieser Wirkstoff ist oral verfügbar und in der Lage, durch Modifizierung der Gentranskription die gestörte Keratinozytenproliferation wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Oft wird die Retinoid-Gabe mit UVB-Strahlung oder PUVA kombiniert. Acitretin wird vor allem bei der pustulösen Form der *Psoriasis* und Erythrodermie verabreicht. Abhängig von Krankheitsaktivität und Ausmaß der Nebenwirkungen beginnt man mit einer Initialdosis von 10-25 mg (A Menter and CE Griffiths, 2007). Wichtige Nebenwirkungen sind Hauttrockenheit, Haarausfall, Hyperlipidämie, Osteoporose und andere Fehlbildungen des Skeletts sowie die Bildung von Cheilitiden. Komplikationen, die auftreten können, sind Hepatotoxizität und Fehlgeburten, bzw. Missbildungen, weshalb die Gabe von Retinoiden in Schwangerschaft und Stillzeit streng kontraindiziert ist.

5. Biologicals

Bei den Biologicals handelt es sich um rekombinant hergestellte Moleküle, die biotechnisch produziert werden und körpereigenen Proteinen ähneln. Sie können in verschiedensten Wirkmechanismen auftreten, z.B. als monoklonale Antikörper oder Gerinnungsfaktoren und finden häufig Anwendung bei Autoimmun-Erkrankungen, wie z.B. *Morbus Crohn*. In der Therapie der Schuppenflechte kommen vor allem zwei Formen von Biologicals zum Einsatz: Zum einem die TNF- α -Blocker, deren bekanntesten Vertreter Infliximab, Etanercept und Adalimumab sind. Die zweite Gruppe blockiert in erster Linie die T-Zell-Aktivierung und lindert somit die Psoriasis-Beschwerden; zu ihnen werden Alefacept und Efalizumab gezählt. Die Therapie mit TNF- α -Blockern birgt ein erhöhtes Infektionsrisiko mit sich, vor allem mit Tuberkuloseerreger oder Histoplasmosepilzen, weshalb vor Therapiebeginn unbedingt ein entsprechendes Screening erfolgen sollte (A Menter and CE Griffiths, 2007). Ferner konnte eine Studie von Reich et al. demonstrieren, dass 5 % der Patienten, die mit Infliximab therapiert wurden, erhöhte Leberenzyme aufwiesen (K Reich, FO Nestle et al., 2005).

Über indirekte TNF- α -Blockade wirkt Apremilast, ein PDE4-Hemmer, welcher seit Januar 2015 für die Therapie der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis zugelass-

sen ist (K Papp, K Reich et al., 2015). Die orale Gabe konnte in Studien eine gute Verträglichkeit mit niedrigem Nebenwirkungsprofil zeigen (ED Deeks, 2015).

Ein neues, ebenfalls seit Januar 2015 auf dem Markt zugelassenes Biologikum zur Therapie der *Psoriasis vulgaris* stellt Secukinumab dar, ein monoklonaler Antikörper, welcher gezielt Interleukin-17A blockiert. Interleukin-17A ist ein Zytokin, welches von Th17-Zellen produziert wird und entscheidend an der Pathogenese der *Psoriasis* beteiligt ist (WH Boehncke and MP Schon, 2015). Es eignet sich besonders bei gleichzeitigem Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis und wird subkutan appliziert (IB McInnes, PJ Mease et al., 2015).

1.2 Hypogonadismus

1.2.1 Definition

Der Begriff Hypogonadismus bezeichnet ein klinisches Syndrom, bei welchem eine Funktionsbeeinträchtigung der Gonaden, beim Mann die Hoden, bei der Frau die Ovarien, vorliegt. Hierbei sind die Gonaden nicht mehr in der Lage, ausreichend Sexualhormone zu produzieren. Beim männlichen Geschlecht handelt es sich dabei vor allem um das Hormon Testosteron, welches für das Wachstum und die Pubertätsentwicklung von großer Bedeutung ist. Ein Mangel an Testosteron kann klinisch unter anderem zu Störung der sexuellen Entwicklung mit Infertilität, fehlender Ausprägung sekundärer Geschlechtsmerkmale, Verlust an Muskelmasse sowie zur Einschränkung der Lebensqualität führen (P Kumar, N Kumar et al., 2010).

Die Prävalenz des Hypogonadismus von Männern mittleren Alters, also 45 Jahre und älter, liegt bei ungefähr 39 % (T Mulligan, MF Frick et al., 2006).

1.2.2 Einteilung

Die Einteilung des Hypogonadismus erfolgt nach der jeweiligen Lokalisation der Funktionsstörung:

Beim hypergonadotropen Hypogonadismus, auch primärer Hypogonadismus genannt, liegt der Defekt auf Gonaden-Ebene. Obwohl die Hypophyse, bzw. der Hypothalamus ausreichend Signale zur Produktion senden, gelingt es den Hoden (bzw. Ovarien) nicht, genügend Sexualhormone zu produzieren.

Beim hypogonadotropen Hypogonadismus, dem sekundären Hypogonadismus, liegt die Funktionsstörung zentral im Bereich der Hypophyse, bzw. des Hypothalamus. Da diese

beiden Zentren zu wenig Hormone produzieren, können die Gonaden nicht ausreichend stimuliert werden, obwohl sie funktionsfähig sind.

Schließlich wird in der Literatur eine tertiäre Form beschrieben, auch isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus genannt, bei welcher zu wenig sog. Gonadotropin-releasing Hormone, GnRH, das für die Stimulation von LH und FSH im Hypophysenvorderlappen verantwortlich ist, im Hypothalamus gebildet wird.

1.2.3 Ätiologie

Die Gründe für einen Hypogonadismus sind unterschiedlich; er kann entweder angeboren oder erworben sein, z.B. durch Infektionen oder Traumata.

Dem primären Hypogonadismus können verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Zu den wichtigsten zählt das Klinefelter-Syndrom. Beim Klinefelter-Syndrom liegt eine numerische Chromosomenaberration im männlichen Geschlecht vor, die im Karyogramm ein zusätzliches X aufweist (47, XXY). Dieses zusätzliche X ist für die abnormale Entwicklung der Hoden und für den damit einhergehenden Testosteronmangel verantwortlich. Das Klinefelter-Syndrom tritt bei etwa 1 von 1000 Geburten auf. Eine kongenitale Anorchidie, also das beidseitige Fehlen der Hoden, bzw. deren Funktionsunfähigkeit von Geburt an, kann ebenfalls Ursache eines primären Hypogonadismus sein. Das Noonan-Syndrom, eine komplexe Erbkrankheit, die dem Ullrich-Turner-Syndrom ähnelt, zeigt ebenfalls Zeichen von Hypogonadismus. Die Erkrankung wird teils sporadisch, teils autosomal-dominant vererbt. Zu den sog. „Störungen der Geschlechtsentwicklung“ zählen ebenfalls zahlreiche Ursachen für den Hypogonadismus, wie beispielsweise die Leydigzell-Hypoplasie. Bei dieser autosomal-rezessiv vererbten Krankheit liegt eine inaktivierende Mutation auf Chromosom 2 vor, welche einen Mangel an Leydig-Zellen bedingt, wodurch wiederum zu wenig Testosteron produziert wird (GR Dohle, S Arver et al., 2012). Der sog. *Maldescensus testis*, der Hodenhochstand, kann ebenfalls einen primären Hypogonadismus bedingen. Beim Hodenhochstand, der bei ca. 3-5 % aller reifen Neugeborenen und bei 30 % aller Frühgeborenen auftritt, kommt der Hoden nicht in den Hodensack zu liegen (JS Barthold and R Gonzalez, 2003). In den ersten sechs Lebensmonaten kann oftmals noch mit einem spontanen *Descensus* gerechnet werden; ist dies nicht der Fall und wird der Hodenhochstand nicht entsprechend therapiert, kann

es zu seiner Funktionsstörung der Hoden und somit ebenfalls zu einer mangelnden Testosteronproduktion kommen.

Eine Infektion, z.B. durch das Mumpsvirus, welcher eine Mumpsorchitis auslösen und auf die Hoden übergreifen kann, stellt ebenfalls Ursache für den primären Hypogonadismus dar. Tritt diese Infektion während des frühes Erwachsenenalters auf, können die Hoden längerfristige Schaden davon tragen (P Kumar, N Kumar et al., 2010), was wiederum negativen Effekt auf die Testosteronproduktion ausübt. Weitere Ursachen für den sekundären Hypogonadismus sind Verletzungen, bzw. Traumata und Chemotherapie und Bestrahlung bei Tumorpatienten. Die meisten Patienten erlangen zwar einige Monate nach Therapieende ihre Fertilität zurück, allerdings zeigte eine Studie von 2002, dass 30 % aller Krebspatienten infertil sind und davon 90 % Epithelschäden in den Keimblättern davontrugen (HW Daniell, 2002).

Als letztes sei die Hämochromatose erwähnt, eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit, bei der sich erhöhte Eisenwerte im Blut des Patienten zeigen, da die Aufnahme im oberen Dünndarm erhöht ist. Klinisch kann es zur Neuentstehung eines *Diabetes mellitus*, einer Hepatomegalie, bronzefarbene Hautpigmentierung, Arthritiden sowie, bei Hypophysenbefall, Hypogonadismus kommen.

Sekundärer Hypogonadismus ist oftmals durch das sogenannte Kallmann-Syndrom bedingt, ein Gendefekt, bei dem bisher zwei Mutationen nachgewiesen werden konnten. Dabei kommt es zu einer Migrationsstörung von Neuronen ins zentrale Nervensystem, was sich klinisch durch Anosmie und Hypogonadismus bemerkbar macht. Durch die dadurch bedingte insuffiziente Funktion des Hypothalamus wird nicht mehr ausreichend Gonadotropin releasing Hormone, GnRH, freigesetzt, was wiederum zur Folge hat, dass LH und FSH aus der Hypophyse ungenügend gebildet werden, welche u.a. für die Stimulierung von Testosteron verantwortlich sind. Das Kallmann-Syndrom tritt bei Männern in etwa 1:10 000 auf.

Störungen an der Hypophysen wie Traumata, Insuffizienzen, Adenome oder Tumore, bzw. Tumore, die in der Nähe der Hypophyse lokalisiert sind und auf diese drücken, können ebenfalls zu ungenügender Testosteronproduktion führen. Aber auch Entzündungen, die sich bis auf die Hypophyse, bzw. den Hypothalamus ausbreiten können, wie z.B. Tuberkulose, Sarkoidose oder Infekte mit dem HI-Virus, können einen hypogonadotrope Hypogonadismus auslösen (P Kumar, N Kumar et al., 2010). Studien konnten

ferner zeigen, dass Männer, die Opiode, z.B. wegen chronischer Schmerzen zu sich nahmen, häufiger unter erektilen Dysfunktionen und Libidoverlust litten und erniedrigte Testosteronwerte zeigten (HW Daniell, 2002).

Eine Hyperprolaktinämie, ausgelöst z.B. durch ein Hypophysenadenom, kann ebenfalls einen sekundären Hypogonadismus bedingen. Weitere Ursachen können ein sekundärer GnRH-Mangel, induziert durch Medikamente oder Drogen, sowie das Prader-Willi-Syndrom sein (GR Dohle, S Arver et al., 2012). Das Prader-Willi-Syndrom ist eine durch eine sporadisch auftretende Genmutation auf dem Chromosom 15 verursachte Krankheit, die bei 1:10 000, bzw. 1:15 000 Kindern auftritt. Neben dem Hypogonadismus kommt es klinisch vor allem zu einer Muskelhypotonie, Intelligenzminderung, *Adipositas* und Entwicklung eines *Diabetes mellitus*.

Bei kongenitalem Pasqualini-Syndrom tritt ein isolierter LH-Mangel auf, welcher ebenfalls zu einem Androgenmangel und somit klinisch zu einem sekundären Hypogonadismus führt (GR Dohle, S Arver et al., 2012).

Bei Patienten mit *Adipositas*, Stress, extreme körperliche Tätigkeit, aber auch massiver Gewichtsverlust wurde ebenfalls erniedrigte Werte für Testosteron festgestellt, was vermutlich auf den Stress-induzierten Hyperkortisolismus, welcher wiederum den Hypothalamus hemmt, zurückzuführen ist (DC Cumming, ME Quigley et al., 1983, P Kumar, N Kumar et al., 2010). Aber auch allgemeine Erkrankungen, wie *Diabetes mellitus* Typ II, Leberzirrhose, Nierenversagen, Hyper- oder Hypothyreose, Sichelzellanämie, myotone Dystrophie, Infektion mit dem HI-Virus, *Anorexia nervosa* und Depressionen können mit dem Auftreten eines Testosteronmangels assoziiert sein (A Seftel, 2006). Ferner sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass zahlreiche Medikamente, wie z.B. Anabolika, Schilddrüsenhormone, Östrogene, Cortison, Spironolacton, Cimetidin und Ketoconazol mit der Steroidsynthese wechselwirken können, die Wirkung der Androgene somit aufheben und schließlich zu einem Hypogonadismus führen können (A Seftel, 2006).

1.2.4 Symptome

Hypogonadismus wird definiert als eine Kombination aus entsprechender laborchemischer Konstellation zusammen mit mindestens einem klinischen Symptom. Im Blutbild liegt der Testosteronwert beim Hypogonadismus unter 300 ng/dL, bzw. unter

3 ng/ml. Klinische Zeichen, die auftreten können, sind zwar typisch, aber oftmals unspezifisch. Zu ihnen zählen der Verlust an Muskelmasse, Rückgang der sekundären Geschlechtsmerkmale, wie beispielsweise Haarausfall, Reduktion der Knochenmasse, bzw.-dichte, Anämien und Osteoporose, Oligospermie, Gynäkomastie sowie die Ausbildung von Bauchfett mit konsekutiver. Aber auch erektile Dysfunktionen, Libidoverlust, Reduktion der Penislänge, reduzierte Ejakulation, Gefühl der Energielosigkeit mit rascher Ermüdung bis hin zu depressiver Verstimmung, Ängstlichkeit, Konzentrations-schwierigkeiten, erhöhte Reizbarkeit, Fieberanfälle und veränderte Cholesterolkonzentrationen im Blut. Durch eine gesteigerte Insulinresistenz steigt das Risiko für die Entwicklung eines Typ II-Diabetes mellitus (T Mulligan, MF Frick et al., 2006).

1.2.5 Pathophysiologie

Androgene spielen eine entscheidende Rolle in der Geschlechtsentwicklung des Mannes. Sie beginnt in der 7. bis 12. Schwangerschaftswoche, mit der Entwicklung der fetalen *Testes*, welchen ein Gen-Komplex, den SRY-Komplex, der auf dem kurzen Arm auf Chromosom 5 lokalisiert ist, exprimieren. Das SRY-Gen kodiert für einen Transkriptionsfaktor und legt somit den männlichen Phänotyp fest. Die Testes beginnen, Testosteron und das Anti-Müller-Hormon zu produzieren. Das Anti-Müller-Hormon sorgt für die Rückbildung des Müller-Ganges, eine embryonale Anlage, aus der sich normalerweise die weibliche Geschlechtsdifferenzierung entwickeln würde. Testosteron hingegen sorgt für die Bildung und Aufrechterhaltung des Wolffschen Ganges, aus welchem sich im weiteren Entwicklungsverlauf der Hauptausführungsgang der Hoden und des *Ductus deferens*, der *Ductus ejaculatorius* sowie die Prostata differenzieren. Auch für die Entwicklung des Penis und des *Skrotums* ist das Testosteron von Bedeutung. Hier wird das Testosteron durch die 5-alpha-Reduktase in seinen aktiveren Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt (RA Rey and RP Grinson, 2011). Beide Hormone aktivieren den Androgen-Rezeptor, der für den männlichen Phänotyp und Habitus verantwortlich ist und im Zytoplasma seiner Zielzellen lokalisiert ist. Das Gen für den Androgen-Rezeptor sitzt auf dem X-Chromosom, Frauen sind also Konduktorinnen. Liegt genotypisch ein männliches Geschlecht vor, kann beispielsweise eine Androgenresistenz entstehen, da der Mann nur ein X-Chromosom besitzt. Mutationen im Androgenrezeptor-Gen können schließlich auch zu testikulärer Feminisierung führen.

Der Androgenrezeptor-Komplex verschwindet allerdings mit Beginn der Pubertät, um einen weiteren Wachstum des Penis zu verhindern (FM Bentvelsen, MJ McPhaul et al., 1994). Zur Aufrechterhaltung der Spermatogenese innerhalb des Hodens, genauer in den *Tubuli seminiferi*, ist das Testosteron ebenfalls essentiell. Die Hodenkanälchen sind erheblichen Konzentrationen an Testosteron ausgesetzt. Wird das Testosteron hier unterdrückt, kommt es zu einer gehemmten Spermatogenese mit reduzierter Anzahl an *Spermatozoa* (YT Sun, DC Irby et al., 1989). Das Testosteron kann in verschiedenen Geweben durch die Aromatase in Östradiol umgewandelt werden. Das Östradiol ist auch für den Mann wichtig für die Knochenmineralisation (W de Ronde and FH de Jong, 2011) und hemmt zusätzlich die Sekretion von LH. Durch dessen hemmende Wirkung wird wiederum weniger Testosteron produziert. Die Sekretion von Testosteron wird also durch LH aus der Hypophyse kontrolliert. Unmittelbar nach Geburt steigt die Testosteronkonzentration immens in die Höhe, bis sie bis zum Erreichen der Pubertät wieder abfällt, um eine vorzeitige Vermännlichung zu verhindern. Mit Beginn der Pubertät wird vom Hypothalamus Gonadotropin-Releasing-Hormon, kurz GnRH, gebildet, welche die Bildung von Testosteron reguliert.

1.2.6 Diagnostik

Eine frühzeitige Diagnostik und die Einleitung eventueller Therapien sind wichtig, um Spätfolgen des Hypogonadismus zu vermeiden, wie beispielsweise Osteoporose. Neben einer allgemein-körperlichen Untersuchung mitsamt Erfassung des BMI und Beachtung typischer klinischer Zeichen, wie beispielsweise Gynäkomastie und Haarverlust, werden im nächsten Schritt verschiedene Hormontests unternommen. Das wichtigste Hormon, das Testosteron, weist vor allem in den frühen Morgenstunden den Höchstwert auf und kann im Laufe des Tage um bis zu 13 % von seinem eigentlichen Ausgangswert abfallen (ED Crawford, AB Barqawi et al., 2007). Daher sollte dieses Hormon beim Patienten am Morgen gemessen werden. In weiterführenden Tests können dann die von der Hypophyse produzierten Hormone FSH und LH bestimmt werden. Dies wird gemacht, um den Ursprung der Störung, nämlich im Hypothalamus, in der Hypophyse oder im Hoden zu lokalisieren. Ist der LH-Wert bei erniedrigtem Testosteronwert subnormal oder normal, spricht dies in erster Linie für einen hypogonadotropen Hypogonadismus, also eine Störung in der Hypophyse. Ist zusätzlich GnRH reduziert,

könnte die Ursache im Hypothalamus liegen; man spricht in dem Fall von einem tertiärem Hypogonadismus. Optional kann ein Spermogramm angelegt werden sowie eine Hodenbiopsie und Genanalyse. Eine bildgebende Darstellung der Hypophyse kann bei Verdacht auf eine Einschränkung der gonadotropen Hypophysenfunktion mittels CT oder MRT in der Diagnostik hilfreich sein, um raumfordernde Prozesse auszuschließen. Diese apparative Diagnostik ist bei Verdacht auf eine primär testikuläre Störung jedoch nicht erforderlich. Extrem niedrige Testosteronwerte, i.e. unter 150 ng/dl rechtfertigen die bildgebende Darstellung der Hypophyse, auch wenn keine klinischen Beschwerden vorliegen (SM Petak, HR Nankin et al., 2002). Die europäische Gesellschaft für Urologie legte 2012 einen neuen Grenzwert fest: Unter 12,1 nmol/l totales Serum-Testosteron und unter 243 pmol/l freies Testosteron machen laborchemisch einen Hypogonadismus aus (S Bhasin, M Pencina et al., 2011).

Laut WHO sind das bioverfügbare und das freie Testosteron die zuverlässigsten Marker, um einen Hypogonadismus festzustellen (TF Lue, F Giuliano et al., 2004). Die letzten Jahren versuchten sich etliche Fragebögen zu etablieren, was allerdings aufgrund ihrer Unspezifität und mangelnder Validität misslang (GR Dohle, S Arver et al., 2012).

1.2.7 Therapie

Da ein niedriger Testosteronspiegel mit zahlreichen chronischen Erkrankungen assoziiert auftreten kann, scheinen Patienten von einer Testosterontherapie zu profitieren, wie viele Studien in der Vergangenheit bewiesen. Saad et al. beispielsweise fanden heraus, dass Hypogonadismus-Patienten, die eine Testosteron-Therapie erhielten, am Ende der Studie weniger Bauchfett mit Reduktion ihres Taillenumfangs und ihres BMI-Wertes aufwiesen sowie nach dreimonatiger Testosterontherapie eine verbesserte Glukosefunktion und verbesserte Fettwerte hatten (F Saad, L Gooren et al., 2007, F Saad, A Aversa et al., 2011). Ferner konnte für Patienten mit Testosterontherapie eine Erniedrigung des kardiovaskulären Risikos nachgewiesen werden (D Kapoor, H Aldred et al., 2007). Ebenfalls konnte ein positiver Effekt auf die Knochendichte und Muskelmasse, Körperbehaarung, Anämieentwicklung, Stimmung und vor allem auf die erektile Dysfunktion und die *Libido* beobachtet werden (GR Cunningham, 2006, E Nieschlag, R Swerdloff et al., 2006, AD Seftel, 2006). Testosteron-Präparate wurden die letzten Jahren immer häufiger verschrieben, da man beobachtet hat, dass die

Rezepturen weitestgehend gut verträglich sind (RS Tan and JA Salazar, 2004, T Mulligan, MF Frick et al., 2006, AD Seftel, 2006).

Die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Urologie von 2012 haben klare Indikationen für die Therapie des Hypogonadismus festgelegt. Dazu zählen das idiopathische Kallmann-Syndrom, bei welchem die Pubertät ohne rechtzeitige Hormonsubstitution ausbleibt, das Klinefelter-Syndrom mit klinischem Hypogonadismus, Hypopituitarismus, Patienten mit Hypogonadismus und geringer Knochenmasse sowie erwachsene Patienten mit anhaltenden multiplen klinischen Zeichen von Hypogonadismus (GR Dohle, S Arver et al., 2012).

1.2.8 Risikofaktoren der Testosterontherapie

Beim Verschreiben von Testosteronpräparaten sind die meisten Hausärzte vor allem bei älteren Patienten zunächst zurückhaltend. Dies beruht nicht zuletzt auf den zahlreichen Nebenwirkungen, die eine solche Therapie mit sich bringen kann. Um den Erfolg der Therapie regelmäßig zu kontrollieren, sollten drei, sechs und 12 Monate und danach jährlich der Testosteronwert bestimmt und die klinischen Zeichen beobachtet werden (GR Dohle, S Arver et al., 2012). Genauso häufig sollte der Hämatokritwert gemessen werden, da eine der häufigsten Nebenwirkung von Testosterongabe die Erhöhung des Hämatokrits darstellt (F Saad, A Aversa et al., 2011). Zu einer weiteren wichtigen Nebenwirkung zählt in erster Linie das erhöhte Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Obwohl es zahlreiche Studien gibt, die dieses Risiko nicht belegen (CS Cooper, PJ Perry et al., 1998, LS Marks, NA Mazer et al., 2006), gibt es eine im Jahre 2005 durchgeführte Metaanalyse, welche ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms bei Patienten mittleren bis höheren Alters, die eine Testosterontherapie erhielten, nachgewiesen hat (OM Calof, AB Singh et al., 2005). Daher werden vor der Gabe von Testosteron immer eine digital-rektale Untersuchung sowie die Bestimmung des PSA-Wertes empfohlen. Eine klare Kontraindikation für die Gabe von Testosteron besteht bei Patienten, welche unter einem nachgewiesenen Prostatakarzinom leiden (GR Dohle, S Arver et al., 2012). Ausnahme hierbei bilden Patienten mit einem lokal-begrenzten Prostatakarzinom, welches chirurgisch entfernt werden konnte und aktuell keine nachweisliche Aktivität zeigt. Die Testosteron-Gabe

sollte hier frühestens ein Jahr nach Operation erfolgen und nur bei nicht stattgefundenem PSA-Anstieg (A Morgentaler, 2009).

Ein weiteres Risiko bei der externen Gabe von Testosteron besteht in der Entwicklung von männlichem Brustkrebs, welcher mit einer Inzidenz von 1 % nach wie vor äußerst selten ist (KA Johansen Taber, LR Morisy et al., 2010). Ebenfalls vorsichtig ist die Indikation bei bekannter Herzinsuffizienz mit NYHA-Stadium III-IV und Erythrozytose zu stellen, da die Erythrozyten bei Testosterongabe bekanntlich steigen. Vor Therapiebeginn sollte also der Hämoglobin- und der Hämatokrit im Blut bestimmt werden (CS Cooper, PJ Perry et al., 1998, OM Calof, AB Singh et al., 2005). Die Gabe von Testosteron ist allerdings nicht verantwortlich für die Neuentstehung von kardiovaskulären Erkrankungen (RM Haddad, CC Kennedy et al., 2007).

1.2.9 Sonderfall: Altershypogonadismus

Eine Sonderrolle nimmt dabei der Altershypogonadismus ein. Es ist bekannt, dass der Testosteronspiegel beim alternden Mann sinkt. Bei einem über 40-jährigen Mann sinkt der Spiegel pro Jahr um 0,4 bis 2,6 % (AB Araujo, GR Esche et al., 2007). Ferner können im Alter Begleiterkrankungen, wie Osteoporose, *Diabetes mellitus*, kardiovaskuläre Erkrankungen, Nierenversagen und obstruktive Lungenerkrankungen zusammen mit einem Testosteronmangel auftreten (SM Petak, HR Nankin et al., 2002). Andere Studien zeigten, dass der Testosteronmangel im Alter auch mit dem metabolischen Syndrom assoziiert sein kann (V Kupelian, ST Page et al., 2006). Laut der amerikanischen Vereinigung klinischer Endokrinologen zeigen 30 % der über 75-jährigen Männer klinische Zeichen eines Hypogonadismus (P Kumar, N Kumar et al., 2010).

Die Diskussion um den Zusammenhang zwischen klinischem Hypogonadismus und einem alters-bedingten Testosteronabfall bleibt stets kontrovers. Dies rührt nicht zuletzt daher, dass viele Wissenschaftler den altersbedingten Testosteronabfall als physiologisch ansehen und dieser bei älteren Patienten unspezifischer ist als bei jüngeren und oftmals auch durch andere altersbedingte Krankheiten, wie beispielsweise *Diabetes mellitus*, überlagert wird. Außerdem blieb lange unklar, ab welchem Testosteron-Grenzwert sich der Hypogonadismus klinisch manifestiert und welche Kriterien erfüllt sein müssen, um von einem altersbedingten Hypogonadismus zu sprechen (S Bhasin and F

Wu, 2006). 2010 beschäftigten sich Wu et al. näher mit dieser Problematik und führten eine großen Studie mit über 3000 männlichen Patienten durch. Sie untersuchten Kriterien und erarbeiteten eine neue Definition für den Altershypogonadismus (engl. late-onset hypogonadism, kurz LOH) (FC Wu, A Tajar et al., 2010). Voraussetzung ist, dass der Mann eine normale Pubertätsentwicklung durchlebte mit Ausprägung sekundärer Geschlechtsmerkmale (A Jungwirth, A Giwercman et al., 2012). Der Altershypogonadismus umfasst bei den 40- bis 79- jährigen Männern die Kombination aus niedriger Serum-Testosteronkonzentration, i.e. bei der totalen Testosteronkonzentration weniger als 8 nmol/l oder bei dem Serum-Testosteron zwischen 8 und 11 nmol/l und bei dem freien Testosteronwert weniger als 220 pmol/l, und dem Vorhandensein mindestens drei klinischen Symptome (GR Dohle, S Arver et al., 2012). Zu den klinischen Symptomen zählen vor allem Libidoverlust, abgeschwächte morgendliche Erektion und erektile Dysfunktion. Weitere Symptome können eine verminderte Ejakulatmenge, Haarverlust, Verlust der Knochendichte mit erhöhter Knochenbrüchigkeit, Osteoporose, allgemeine Müdigkeit mit körperlicher Kraftminderung, Anämie sowie Fettleibigkeit sein (SM Petak, HR Nankin et al., 2002). Diese Kriterien zusammen, also mindestens drei klinische Symptome und eine erniedrigte Serum-Testosteronkonzentration, treten allerdings nur noch bei knapp 2 % der über 70-jährigen Männer auf (FC Wu, A Tajar et al., 2010). In den neuen Leitlinien von 2012 werden zu den klinischen Symptomen zusätzlich das metabolische Syndrom, *Diabetes mellitus* II und eine Insulinresistenz postuliert (GR Dohle, S Arver et al., 2012). Diese Symptome bedingen wiederum zusätzlich weitere klinische Zeichen, wie z.B. Erhöhung des BMI und vermindertes Sexualverlangen (C Wang, E Nieschlag et al., 2009). Mulligan et al. bestimmten die Prävalenz der über 45-jährigen Männer, die einen Hypogonadismus aufweisen, mit 38,7 % (T Mulligan, MF Frick et al., 2006).

Corona et al. diskutierten in ihrer Arbeit von 2013 das Für und Wider der Behandlung eines altersbedingten Hypogonadismus. Die Therapie sollte abhängig von den Erwartungen des Patienten und der Ursache seines Hypogonadismus gründlich abgewogen werden (G Corona, L Vignozzi et al., 2013). Die positiven Effekte der Testosterontherapie wie etwa auf den Bauchumfang oder die Knochendichte -weitere wurden weiter oben unter „Therapie“ bereits erwähnt- überwiegen deutlich gegenüber dem Risiko des Prostatakarzinoms oder der Polyglobulie.

1.3 Die Rolle des Testosterons

1.3.1 Allgemeines zum Testosteron

Das Testosteron, ein Hormon aus der Gruppe der Androgene, welches in den Leydig-Zellen des Hodens und im geringen Maße in der Nebennierenrinde produziert wird, zeigt eine ganze Bandbreite an Wirkungen. Zu den typischen zählen die Ausprägung und Aufrechterhaltung der männlichen sekundären Geschlechtsmerkmale und der *Libido* sowie der Aufbau von Muskelmasse und Knochendichte. Über einen negativen Biofeedback-Mechanismus hemmt Testosteron die Freisetzung von LH aus der Hypophyse und von GnRH aus dem Hypothalamus. Testosteron hat einen anti-inflammatorischen Effekt. Dieser konnte in zahlreichen Studien belegt werden; so wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und systemischen *Lupus erythematoses* eine deutliche Besserung des klinischen Bildes unter Testosterontherapie beobachtet (M Cutolo, E Balleari et al., 1991, NJ Olsen and WJ Kovacs, 1995). Noch ist nicht eindeutig geklärt, wie das Testosteron anti-inflammatorisch wirkt, aber man vermutet, dass es pro-inflammatorische Zytokine im Körper unterdrückt und anti-inflammatorische Zytokine hochreguliert. Genauer konnte nachgewiesen werden, dass Testosteron die Herstellung von TNF- α , IL-1- β und IL-6 in Makrophagen (P D'Agostino, S Milano et al., 1999) oder Monozyten (ZG Li, VA Danis et al., 1993) herunterreguliert. IL-10 hingegen, ein anti-inflammatorisches Zytokin, scheint in Anwesenheit von Testosteron hochreguliert zu werden (SM Liva and RR Voskuhl, 2001). Diese Tatsache scheint auch im Hinblick auf die *Psoriasis* interessant zu sein, da es sich hierbei ebenfalls um eine entzündlich-bedingte Erkrankung handelt und man diese therapeutisch zukünftig mit Testosteron behandeln könnte.

1.3.2 Verbindung zum metabolischen Syndrom und Autoimmun-Krankheiten

Es konnte nachgewiesen werden, dass das Auftreten eines metabolischen Syndroms mit fallendem Testosteronwert steigt (PC Tong, CS Ho et al., 2005). Zusätzlich scheinen auch die Werte für das SHBG und das freie Testosteron bei Patienten mit metabolischen Syndrom erniedrigt zu sein (G Corona, M Monami et al., 2011). Eine andere Studie zeigte, dass es eine inverse Korrelation zwischen Testosterongehalt und

Körperfett bei Männern gibt (D Kapoor, CJ Malkin et al., 2005). Ein niedriger Testosteronwert geht mit einem höheren Gehalt an viszeralen Fettgewebe und somit mit einem erhöhten Bauchumfang einher (SM Haffner, RA Valdez et al., 1993). Eine Studie von 2005, die sogenannte Quebec-Familien-Studie, konnte belegen, dass hohe Testosteronwerte die Insulinsensitivität steigern und das Risiko für ein metabolisches Syndrom senken (K Blouin, JP Despres et al., 2005). Zusätzlich konnte auch für Komponenten des metabolischen Syndroms, wie beispielsweise den *Diabetes mellitus* Typ II, ein Abfall des Testosterons im Plasma nachgewiesen werden (G Corona, M Monami et al., 2011). Eine Assoziation zwischen metabolischem Syndrom und sinkendem Testosteronwert ist also gegeben, allerdings bleibt der Kausalitätshintergrund bisher weitestgehend unklar. Weitere Studien müssten also untersuchen, ob ein fallender Wert für Testosteron Ursache oder Folge des metabolischen Syndroms ist (R Salam, AS Kshetrimayum et al., 2012). Ferner konnte in Studien belegt werden, dass bei Patienten mit bekanntem Hypogonadismus und bei denen zusätzlich Kriterien eines metabolischen Syndroms erfüllt wurden, eine Hormonersatztherapie mit Testosteron sich nicht nur positiv auf die Sexualfunktion auswirkt, sondern auch auf Teile des metabolischen Syndroms, wie beispielsweise Reduktion des Nüchternblutzuckers und des Bauchumfangs (G Corona, M Monami et al., 2011).

Testosteron ist darüber hinaus in Zusammenhang mit zahlreichen Autoimmunerkrankungen gebracht wurden. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass eine verringerte Serumkonzentration von Testosteron mit vermehrtem Auftreten von Autoimmunerkrankungen wie etwa der rheumatoiden Arthritis oder dem systemischen *Lupus erythematoses* assoziiert ist. Der Interaktion von Testosteron auf T-Lymphozyten, insbesondere Th1, Th2, Th17, z.B. über Bindung an Promotoren von T-Zell-Zytokinen, wird dabei eine signifikante Rolle zugesprochen (B Robinzon and M Cutolo, 1999) (RG Lahita, HL Bradlow et al., 1987). Im Allgemeinen erkranken Männer deutlich seltener an Autoimmunerkrankungen, was unterstreicht, dass ein hoher, bzw. für das männliche Geschlecht normaler Testosteronspiegel vor solchen Veränderungen schützt. Die Gruppe um Jimenez-Balderas fand heraus, dass Männer mit diagnostiziertem und unbehandeltem Hypogonadismus häufiger Autoimmunerkrankungen, insbesondere die rheumatoide Arthritis entwickelten (FJ Jimenez-Balderas, R Tapia-Serrano et al., 2001). Studien konnten anhand von Mausmodellen bereits zeigen, dass sich die

Krankheitsschwere bei Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen *Lupus erythematoses* oder der rheumatoider Arthritis bei gleichzeitigem Vorliegen eines Testosteronmangels verschlechterte (K Ganesan, C Balachandran et al., 2008). Substituierte man die Mäuse daraufhin mit Testosteronpräparaten, verringerte sich deren Krankheitsaktivität (K Ganesan, R Selvam et al., 2008). Fraglich bleibt jedoch, ob ein erniedrigter Testosteronspiegel zu einer Autoimmunerkrankung prädisponiert oder ob dieser Folge der Erkrankung ist. Man geht davon aus, dass der Zeitpunkt des Auftretens einer Autoimmunerkrankung mit der regulatorischen Wirkung der Geschlechtshormone, und deren Abfall im Alter, verknüpft ist (R Bove, 2013). So ist das relativ späte Auftreten der rheumatoiden Arthritis oder des systemischen *Lupus erythematoses* bei Männern verglichen zu Frauen mit dem Abfall des antientzündlich wirkenden Testosterons im Alter im Zusammenhang zu sehen (B Tengstrand, M Ahlmen et al., 2004). Obwohl *Psoriasis* über beide Geschlechter in etwa gleich verteilt ist, ist eine Wechselwirkung zwischen dem Testosteronlevel und der *Psoriasis* naheliegend, nicht zuletzt, weil Th17-Zellen elementar in der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sind (siehe Seite 20, Kapitel Immunpathologie).

1.4. Metabolisches Syndrom

1.4.1 Einführung

Das Metabolische Syndrom beschreibt einen Zustand, welcher mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und *Diabetes mellitus* assoziiert ist. Die Folge davon ist eine erhöhte Mortalitätsrate (B Isomaa, P Almgren et al., 2001). Dieser Zustand setzt sich aus folgenden Faktoren zusammen: Vergrößerter Bauchumfang, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie ausgelöst durch ein zu niedriges HDL-Cholesterin im Blut, bzw. durch erhöhte Triglyzeride, und eine Insulinresistenz (S Moebus, J Hanisch et al., 2008). Das metabolische Syndrom ist Folge eines Lebensstils, der mit mangelnder Bewegung und dauerhaft erhöhter Kalorienzufuhr und folglich dauerhaftem Übergewicht einhergeht. Weitere Risikofaktoren, die mit der Entstehung eines metabolischen Syndroms einhergehen können, sind chronischer Stress (BC Gohil, LA Rosenblum et al., 2001) und psychiatrische Erkrankungen, wie beispielsweise bipolare Störungen, da diese

wiederum oft mit Bewegungsmangel und schlechten Ernährungsgewohnheiten verbunden sind (AP John, R Koloth et al., 2009). Die letzten Jahre ist die Inzidenz dieses Syndroms kontinuierlich gestiegen, wobei man hierfür den stetigen Anstieg von Fettleibigkeit und *Diabetes* in der Bevölkerung verantwortlich macht (P Zimmet, KG Alberti et al., 2001). In den USA liegt die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei den über 20-Jährigen bei 34 % und nimmt mit Alter und vor allem mit der Höhe des BMI zu (RB Ervin, 2009). In Deutschland liegt die Prävalenz durchschnittlich bei 19,8 %, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (S Moebus, JU Hanisch et al., 2006).

1.4.2 Definition und Diagnose des metabolischen Syndroms

Die Definition des metabolischen Syndroms ist ein kontrovers diskutiertes Thema, nicht zuletzt deshalb, weil sich mehrere unterschiedliche Definitionen zu etablieren versuchten und die Kriterien dadurch im klinischen Alltag in ihrer Anwendung unübersichtlich wurden (RH Eckel, SM Grundy et al., 2005). Ein allgemeiner ICD-10-Code existiert nicht.

Die WHO war die erste Institution, die 1999 eine international anerkannte Definition darlegte. Sie setzte dabei ihren Schwerpunkt auf das Vorliegen einer Insulinresistenz, welche sich durch *Diabetes mellitus* Typ II oder eine gestörte Glukosetoleranz, bzw. Hyperglykämie bemerkbar macht und forderte für die Definition eines metabolischen Syndroms noch mindestens zwei der folgenden Faktoren: Bluthochdruck über 140/90 mmHg oder eine antihypertensive Therapie, einen BMI von über 30 kg/m² oder ein Taille-Hüft-Verhältnis von über 0,9 bei Männern und über 0,85 bei Frauen, eine Dyslipidämie mit Triglyzeriden von über 1,7 mmol/l oder ein HDL-Cholesterin von unter 0,9 mmol/l bei Männern und unter 1,0 mmol/l bei Frauen sowie eine Mikroalbuminurie mit einer Albuminausscheidung im Urin von über 20 µg/Min oder eine Albumin-Kreatinin-Ratio von über 30 mg/g (RH Eckel, SM Grundy et al., 2005).

Später, 2001, erwies sich eine von der „National Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults“, kurz NCEP-ATP-III, modifizierte Definition als klinisch praktikabler. Hier müssen mindestens drei der folgenden fünf Kriterien vorliegen, um von einem metabolischen Syndrom zu sprechen: Zentrale Fettverteilung um den Bauch herum, i.e. bei Männern ein Bauchumfang von über 102 cm und bei Frauen von über 88 cm, eine Hypertriglyzeridämie von über 1,7 mmol/l, ein HDL-

Cholesterin unter 1,04 mmol/l bei Männern und unter 1,30 mmol/l bei Frauen, ein Blutdruck über 130/85 mmHg und, bzw. oder eine antihypertensive Therapie und ein Nüchternblutzucker von über 6,1 mmol/l. Eine weitere Gruppe, die „European Group for the Study of the Insulin Resistance“, kurz EGIR, definierte als Hauptkriterium die Insulinresistenz, genauer eine Hyperinsulinämie, die obersten 25 % der Nüchterninsulinwerte in einer nicht-diabetischen Bevölkerung, zusammen mit mindestens zwei der folgenden Kriterien: Zentrale Fettleibigkeit mit einem Taillenumfang von über 94 cm bei Männern und über 80 cm bei Frauen, einem Blutdruck von über 140/ 90 mmHg, bzw. eine antihypertensive Therapie, einer Dyslipidämie mit Triglyzeriden über 2,0 mmol/l oder einem HDL-Cholesterin unter 1,0 mmol/l und einem Nüchternblutzucker über 6,1 mmol/l (RH Eckel, SM Grundy et al., 2005).

International anerkannt und häufig verwendet sind die Kriterien der „International Diabetes Foundation“ (IDF) von 2005. Im Zentrum hierbei steht die bauchbetonte *Adipositas*; bei Männern europäischer Abstammung handelt es sich dabei um einen Taillenumfang von über 94 cm, bei Frauen von über 80 cm (KG Alberti, P Zimmet et al., 2006). Treten dazu zusätzlich noch mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren auf, spricht man laut IDF von einem metabolischen Syndrom: Erhöhte Triglyzeride über 1,7 mmol/l oder eine durchgeführte Therapie zur Senkung dieser Werte, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin, i.e. unter 1,03 mmol/l bei Männern und unter 1,29 mmol/l bei Frauen, bzw. auch hier eine eingeleitete Therapie zur Erhöhung des HDL-Wertes, Nüchternblutzuckerwerte von über 5,6 mmol/l oder die Feststellung eines *Diabetes mellitus*, ein Hypertonus von über 130 mmHg systolisch und über 85 mmHg diastolisch oder eine bereits eingeleitete antihypertensive Therapie.

Es gibt noch weitere Gruppen, die sich mit der Definition des metabolischen Syndroms befassen, auf die hier nicht näher eingegangen wird. Die oben drei genannten sind die weltweit anerkanntesten Definitionen.

1.4.3 Pathophysiologie des metabolischen Syndroms

Die Pathophysiologie des metabolischen Syndroms wird durch das Zusammenspiel von Insulinresistenz, viszeraler Fettverteilung, Hypertonie und Dyslipidämie bestimmt. Die wichtigste Rolle spielt dabei die Insulinresistenz: Insulin wird bei Hyperglykämie vom Pankreas produziert und sorgt dafür, dass die überschüssige Glukose vom Skelettmus-

kel-, Leber- und Fettgewebe mittels sogenannter GLUT4-Transporter aufgenommen werden kann. Verschiedene Mechanismen kurbeln nun die Aufnahme der Glukose an: In Leber und Skelettmuskel sorgt das Insulin für die Synthese von Glykogen aus der Glukose, dessen Speicherform. Zusätzlich wird in der Leber die Glukoneogenese durch das Insulin gesteigert, um den Glukose-Spiegel weiter zu senken (PL Huang, 2009). Bei der Insulinresistenz kommt es zu einem Wirkungsdefizit des Insulins, die Gewebe können nicht mehr adäquat auf das Insulin reagieren und der Bluglukosespiegel bleibt hoch. Der Pankreas kann nicht mehr ausreichend Insulin produzieren, die Folge ist die Entwicklung eines *Diabetes mellitus*. Insulinresistenz wird häufig bei Patienten mit erhöhter Viszeral-Fettleibigkeit diagnostiziert; dieser Fakt wird durch zwei Gegebenheiten untermauert: Viszerales Fettgewebe produziert weit mehr pro-inflammatorische Zytokine verglichen zum subkutanen Fettgewebe, wie z.B. Interleukine 6, Resistin oder auch TNF- α . Das IL-6 nimmt dabei eine gesonderte Rolle ein, da es das C-reaktive Protein stimuliert, welches wiederum das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Diese Zytokine unterbrechen den normalen Ablauf des Insulins und werden daher als wesentliche Faktoren für die Insulinresistenz gewertet. Auf der anderen Seite existiert ein anti-inflammatorisches Zytokin, das Adiponektin, welches in den Fettzellen produziert wird und normalerweise in der Leber die Glukoseproduktion hemmt (TP Combs, AH Berg et al., 2001). Allerdings konnten Studien eine erniedrigte Konzentration von Adiponektin bei Patienten mit metabolischem Syndrom feststellen (Y Matsuzawa, T Funahashi et al., 2004). Der genaue Zusammenhang beim metabolischen Syndrom zwischen einem erhöhten Angebot an pro-inflammatorischen und einem Mangel an anti-inflammatorischen Zytokinen, wie Adiponektin bleibt jedoch bis heute unklar.

Zum Anderen ist das stark ausgeprägte Vorhandensein von viszeralen Fettgewebe mit einem erhöhten Risiko der Fettleber, der sogenannten nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung, assoziiert. Diese wiederum bedingt durch eine gesteigerte Lipolyse eine massive Freisetzung von Fettsäuren in die Blutbahn, wodurch wiederum die Glukoseherstellung und die hepatische Glukoneogenese angetrieben werden. Beide Mechanismen fördern die Insulinresistenz (RH Eckel, SM Grundy et al., 2005). Das Renin-Angiotensin-System wird ebenfalls vom Fettgewebe aktiviert und führt zu Hypertonie sowie Insulinresistenz (PL Huang, 2009). Die Insulinresistenz wiederum ist mit einer starken Dyslipidämie assoziiert. Normalerweise würde das Insulin die Lipolyse im Fettgewebe

hemmen, da dieses aber in der Wirkung defizient ist, läuft die Lipolyse verstärkt ab, wodurch es zu einer erhöhten Konzentration an freien Fettsäuren im Blut kommt. Diese wiederum dienen in der Leber als Substrat für die Synthese von Triglyceriden, welche bei der Dyslipidämie im Plasma erhöht sind. Dies führt zu einer gesteigerten Produktion von Apoprotein-B, welches VLDL-Partikel enthält (GF Lewis, KD Uffelman et al., 1995). Die Proteine weisen eine hohe Menge an Triglyceriden auf. Die VLDL-Partikel werden durch eine Lipoproteinlipase in IDL und LDL gespalten, welche wiederum mit dem HDL-Partikeln in Interaktion treten und über ein Transferprotein die Triglyceride gegen Cholesterin austauschen. Dadurch sinkt die Konzentration der HDL-Partikel, ein weiteres wesentliches Charakteristikum der Dyslipidämie. Die durch den Verlust der Cholesterinanteile bedingten, kleineren und dichten LDL-Partikel sind atherogener und tragen ebenfalls zur Dyslipidämie bei (RH Eckel, SM Grundy et al., 2005). Ferner liegt beim metabolischen Syndrom eine verminderte Fibrinolyseaktivität als auch eine Hyperkoagulabilität vor. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Konzentration an Fibrinogen und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1, welche wiederum prothrombotische Ereignisse im Gefäßsystem begünstigen können (A Steinmetz, 2006).

1.4.4 Therapie

Ziel der Therapie des metabolischen Syndroms sollte eine Lebensstiländerung sein. Entscheidend dabei sollte sein, die zentrale Fettleibigkeit zu reduzieren. Die Körpergewichtsreduktion ist stark assoziiert mit einem Rückgang anderer Risikofaktoren des metabolischen Syndroms, vor allem mit der Gefahr der Typ II-Diabetes-mellitus-Entstehung (P Zimmet, J Shaw et al., 2003). Zur Reduktion des Körpergewichts trägt eine reduzierte Kalorienzufuhr mit 500-1000 Kalorien pro Tag bei, sodass pro Woche mit einem Verlust von 0,5 bis 1 Kilogramm gerechnet werden kann. Durch körperliche Aktivität soll diese Gewichtsreduktion längerfristig aufrechterhalten werden. Diese soll ca. 30 Minuten pro Tag mit moderater Intensität beinhalten. Bei Patienten aus den USA, die unter krankhafter *Adipositas* leiden, wird oft die bariatrische Chirurgie-Intervention durchgeführt, die mit 95 %-iger Heilung ein Jahr nach Operation hohe Erfolgsquoten hat (RH Eckel, SM Grundy et al., 2005). Bei der Ernährung sollte zusätzlich auf eine geringe Menge an gesättigten Fetten, Einfachzucker sowie Cholesterin und stattdessen vermehrt auf ein- und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Vollkornprodukte, Gemüse und Obst geachtet

werden. Bei konsequent erhöhtem Blutdruck trotz Änderung des Lebensstils muss eine antihypertensive Therapie in Betracht gezogen werden. Vor allem für Patienten, die gleichzeitig unter einem *Diabetes mellitus* Typ II leiden, scheint die Therapie von großem Vorteil zu sein. Für Patienten mit nachgewiesenem metabolischen Syndrom und *Diabetes mellitus* Typ II scheint vor allem die Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptor-Inhibitoren einen großen Nutzen zu bringen (S Julius, S Majahalme et al., 2001). Ferner konnte der Anwendung von Statinen eine positive Wirkung auf die Neuentstehung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit metabolischem Syndrom nachgewiesen werden; dasselbe gilt für Fibrate, welche die Triglyzeride senken und das HDL-Cholesterin anheben. Ein weiterer Ansatzpunkt besteht in der Therapie des *Diabetes mellitus* Typ II. Insulinsensitizer, wie beispielsweise das Metformin, zeigen sogar positive Effekte auf das Körpergewicht (RH Eckel, SM Grundy et al., 2005).

1.4.5 Verbindung des metabolischen Syndroms zur Psoriasis

Viele Studien beweisen einen Zusammenhang zwischen dem metabolischen Syndrom und entzündlichen Erkrankungen. *Psoriasis*, als eine chronisch-entzündliche Dermatose, scheint ebenfalls mit dem Auftreten eines metabolischen Syndroms und somit mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert zu sein (AD Cohen, M Sherf et al., 2008). Die entzündliche Komponente der *Psoriasis* wird durch die Infiltration neutrophiler Granulozyten in die *Epidermis* und durch lymphozytäre Infiltration der *Dermis* verdeutlicht. Zusätzlich sind bei dieser Hauterkrankung verschiedene pro-inflammatorische Zytokine erhöht, vor allem der Botenstoff TNF- α , welcher beim metabolischen Syndrom ebenfalls in erhöhten Konzentrationen anzutreffen ist (F Chamian and JG Krueger, 2004). Zusätzlich konnten bestimmten *Psoriasis*-Suszeptibilitätsloci, wie PSORS2, PSORS3 und PSORS4 eine Assoziation mit Suszeptibilitätsloci für *Diabetes mellitus*, das metabolische Syndrom und kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden (A Parker, J Meyer et al., 2001, DW Bowden, M Rudock et al., 2006). Desweiteren ist ein Protein, das CDKAL1, dessen genaue Funktion unklar ist, mit *Diabetes mellitus* Typ II assoziiert und ebenfalls mit dem Auftreten einer *Psoriasis* (RS Azfar and JM Gelfand, 2008, N Wolf, M Quaranta et al., 2008). Ferner konnte eine

Assoziation der einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms, nämlich die zentrale Fettleibigkeit, Hypertonus, Dyslipidämie sowie das Vorhandensein eines *Diabetes mellitus*, bzw. einer Insulinresistenz, mit der *Psoriasis* beobachtet werden. Die Kausalität dahinter konnte bisher allerdings nicht ausreichend geklärt werden. Es ist also nicht klar, ob das metabolische Syndrom Folge oder Verursacher der *Psoriasis* ist. Es ist bekannt, dass die *Psoriasis* mit einem erhöhten Risiko an Depressionen zu erkranken, assoziiert ist, welches also auch Änderungen von Lebensgewohnheiten, wie beispielsweise Rauchen oder erhöhte Kalorienzufuhr, mit sich führt, welche wiederum das metabolische Syndrom begünstigen (AD Cohen, M Sherf et al., 2008).

1.5 Wissenschaftliche Zielstellung der Arbeit

Der Zusammenhang zwischen Testosteronmangel und Autoimmunerkrankungen auf der einen Seite und die Verbindung zwischen Metabolischem Syndrom, das bei Psoriasis-Patienten als Ko-Morbidität gilt, und dem Vorliegen eines Testosteronmangels führte zu der Hypothese, dass erniedrigte Testosteronwerte bei Männern im Zusammenhang stehen mit dem Schweregrad der *Psoriasis*. In der Vergangenheit gab es bereits Untersuchungen, welche den Zusammenhang von *Psoriasis* und Schwankungen im Blutlevel von Testosteron und anderen Geschlechtshormonen studierten. So demonstrierte Schwarz et al., dass von 33 männlichen Psoriasis-Patienten der Serum-Testosteronwert zwar niedriger war als bei gesunden Patienten, allerdings konnten sie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang nachweisen (W Schwarz, H Schell et al., 1981). In einer anderen, prospektiven Beobachtungsstudie untersuchten Boehncke et al. die Hormonkonzentrationen bei männlichen Psoriasis-Patienten unter Systemtherapie, zusätzlich SHBG und andere Marker für eine Insulinresistenz (S Boehncke, R Salgo et al., 2011). Für SHBG, dem sensitivsten Marker für die Insulinresistenz und für Entzündungsgeschehen, konnten sie eine inverse Korrelation zeigen, auch war der Testosteronwert in der Psoriasis-Gruppe reduziert. Allerdings war der Testosteronwert-Unterschied zur Kontrollgruppe nicht signifikant. Die Fallzahl in dieser Studie war mit 23 Patienten relativ klein.

In einer jüngst veröffentlichten Studie von Bengu et al. wurden von 47 Patienten die Hormone Östradiol, Testosteron, LH und FSH gemessen und mit der Krankheitsschwere

korreliert. Die Autoren fanden einen erniedrigten Testosteron- und erhöhten Östradiolwert in der Testgruppe verglichen mit gesunden Kontrollen, der Testosteronwert korrelierte allerdings nicht mit der Krankheitsschwere (BC Cemil, FP Cengiz et al., 2015).

Mit lediglich drei Studien zur Thematik ist der Zusammenhang zwischen Testosteron und Psoriasis bislang nur oberflächlich ergründet. Es fehlen umfassende, standardisierte Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven unter Verwendung aktueller Diagnoseklassifikationen. Aus diesem Grund ist es Ziel dieser Arbeit, eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der *Psoriasis* in Bezug auf den PASI und Schwankungen im Testosteronhaushalt sowie assoziierten Komorbiditäten, insbesondere dem metabolischen Syndrom, anhand einer großen, klinisch gut charakterisierten Kohorte zu prüfen.

2. Material und Methoden

2.1 Probandenauswahl & Ausschlusskriterien

Untersucht wurden 51 männliche Patienten mit *Psoriasis*. Alle Patienten sind vorher über ihre Teilnahme aufgeklärt worden. Ausschlusskriterien waren weibliches Geschlecht und Minderjährigkeit.

Tab. 1: Einschlusskriterien für die Studie

Einschlusskriterien

- Patienten mit *Psoriasis vulgaris* seit mindestens einem Jahr
- Volljährigkeit
- männliches Geschlecht
- schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

2.2 Studienablauf/Studienbeschreibung

Die Studie ist eine Kohortenstudie. Die Probanden wurden je Gruppe nacheinander in die Studie eingeschlossen. Der Zeitraum der Probandenaufnahme war vom 26.06.2013 bis zum 16.04.2014. Die Probanden wurden im Rahmen der Psoriasis-Sprechstunde befragt.

Zuvor wurden sie vor Ort aufgeklärt und gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und zur Erfassung personenbezogener Daten sowie die Datenschutzerklärung mussten vom Patienten unterschrieben werden. Der Patient erhielt ein Informationsschreiben zum Inhalt und Durchführung der Studie sowie einen Fragebogen. Die Untersuchungen hatten keinen Einfluss auf die übrige Behandlung der Patienten. Es liegt ein Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät vor (Ifd. Nummer 127/13).

2.3 Variablen aus dem Fragebogen/Untersuchung

2.3.1 Allgemeine Angaben

Der Fragebogen, welcher von der Bonner Ethikkommission bestätigt wurde, zielte auf die Erfassung allgemeiner Daten sowie Gesundheitsparameter ab, insbesondere Risikofaktoren für die Entwicklung eines metabolisches Syndroms. Im Allgemeinen wurden Daten erfasst wie Name, Geburtsdatum, Anschrift und weitere Kontaktinformationen. Die Namen der Probanden wurden danach pseudonymisiert, die Kontaktdaten nach Datenschutzrichtlinien vertraulich verwahrt. Die im Übrigen erfassten Gesundheitsparameter waren der Body Mass Index (BMI), Raucherstatus, Raucherhistorie in „pack years“, Alkoholkonsum, sowie bestimmte Vorerkrankungen, die für das metabolische Syndrom prädisponieren: *Diabetes mellitus* Typ I oder II, Fettstoffwechselstörungen, wie Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie und arterielle Hypertonie. Der Fragebogen ist dem Anhang beigelegt.

Tab. 2: Im Fragebogen und bei der körperlichen Untersuchung erhobene Variablen

Variablenname	Bereich
Alter	22-76 Jahre
BMI	18-40
<i>Diabetes mellitus</i> Typ II	Ja/Nein
Arterielle Hypertonie	Ja/Nein
Fettstoffwechselstörung	Ja/Nein
Raucherstatus	Ja/Nein
Pack Years	0-88
Alkoholkonsum	Ja/Nein

2.3.2 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Weiterhin wurde bei den Probanden der Psoriasis-Gruppe die aktuelle Schwere ihrer Psoriasis-Erkrankung festgestellt. Hierzu kam der PASI-Score zum Einsatz.

Die Abkürzung PASI steht für "Psoriasis Area and Severity Index" und gibt das Ausmaß und den Schweregrad der Erkrankung an. Dazu zieht er drei verschiedene Kriterien zur Beurteilung heran: Erythem, Schuppung und die Infiltration, also die Dicke der Plaques

sowie den prozentualen Anteil der befallenen Fläche am Körper. Am Körper werden jeweils der Kopf, Stamm, Arme und Beine beurteilt (RG Langley and CN Ellis, 2004). Bei der Beurteilung der Erythembildung werden Punkte von 1-4 vergeben: 1 bedeutet „helles rot“, 2 „rot“, 3 „dunkles Rot“ und 4 bedeutet „sehr dunkles Rot“. Zur Beurteilung der Infiltration geht man ähnlich vor: 1 bedeutet eine Erhabenheit bis zu 0,25 mm und heißt „nur wenig erhaben“, 2 bedeutet „erhaben“ mit bis zu 0,50 mm, 3 bedeutet „sehr erhaben“ mit bis zu 1,0 mm und 4 heißt „sehr verdickt“ mit bis zu 1,25 mm. Die Beurteilung der Schuppung variiert von „teilweise feine Schuppung“ (1), „rauere Schuppung auf einem großen Teil eines Plaques“ (2), „dicke Schuppen auf Großteil des Plaques“ (3) bis zu „sehr raue und sehr dicke Schuppung auf dem gesamten Plaque“ (4). Die jeweils vergebenen Punkte muss man dann addieren und mit dem prozentualen Anteil der jeweils betroffenen Körperfläche verrechnen.

Der PASI erlaubt somit eine Einteilung der *Psoriasis* in leicht, mittelgrad und schwer. Eine leichte *Psoriasis* bezeichnet einen PASI-Score unter 10, eine mittelgradige zwischen 10 und 20. Ab einem PASI-Score über 20 spricht man von einer schweren *Psoriasis*. Der maximale PASI-Punktstand, der erreicht werden kann, ist 72 (RG Langley and CN Ellis, 2004).

2.4 Blutentnahme/Laborwerte

Die Blutentnahme erfolgte in beiden Testgruppen stets nach der Befragung, zwischen 8 und 10 Uhr am Vormittag. Dieser Zeitrahmen ist insbesondere von Bedeutung, da unter anderem die Geschlechtshormonwerte zirkadianen Schwankungen ausgesetzt sind. Der Testosteronspiegel hat seinen Höchstwert in diesem Zeitraum. Das Blut wurde mit handelsüblichen 10ml-Serum-Monovetten entnommen.

2.4.1 Testosteron

Eine ausführliche Beschreibung erfolgte im Einleitungsteil dieser Arbeit. Das Hormon wurde mit dem Immulite® 2000 von Siemens nach der Chemilumineszenzimmunoassay-Methode, kurz CLIA, bestimmt. Für seine Bestimmung reichen 20 µl Serum aus. Eine Kugel aus Polystyrol dient als Festphase und ist mit polyklonalen Testosteron-Antikörpern behaftet. Die zu untersuchende Probe wird zunächst mit einem Reagenz, welcher mit Alkaliphosphatase markiert ist, inkubiert und schließlich von der Festphase gelöst. Das gebundene Testosteron, welches über das Chemilumineszenz-Substrat mit der al-

kalischen Phosphatase reagiert, kann dann mittels Lichterzeugung gemessen werden. Die Lichtfreisetzung wird mit Hilfe eines Fotoverstärkers bestimmt. Im Anschluss wird das Ergebnis berechnet. Die Konzentration der alkalischen Phosphatase verhält sich antiproportional zur Menge des Antigens der Patientenprobe; das bedeutet, hohe Mengen des zu bestimmenden Antigens in der Patientenprobe führen zu einer geringeren Lichterzeugung. Aufgrund der tagesabhängigen Schwankung des Testosterons sollte die Blutentnahme stets vormittags erfolgen. Der laborspezifische Referenzbereich ist alters- und geschlechtsabhängig und liegt bei den 18 bis 99-jährigen Männern zwischen 3,0 und 10,0 ng/ml.

2.4.2 Freies Testosteron

Das freie, und somit aktive Testosteron macht nur etwa 1-2 % des Gesamttestosterons aus. Es lässt sich aus Albumin, SHBG und Testosteron nach der Vermeulen-Formel berechnen:

$$FT = ([T] - (N \times [FT])) / (Kt \{SHBG - [T] + N[FT]\})$$

$$N = KaCa + 1;$$

Ka= Assoziationskonstante Albumin, Ca= Konzentration Albumin,

FT= freies Testosteron, T= Testosteron, Kt = Assoziationskonstante Testosteron/ SHBG

Kt= 10×10^8 nach Vermeulen

Ka= $3,6 \times 10^4$ nach Vermeulen

Die Konzentration des freien Testosterons ist stark altersabhängig. Im Alter von 18 bis 49 Jahre liegt der Referenzbereich des freien Testosterons bei Männern bei 0,057 bis 0,178 µg/l. Bei Männern über 50 Jahre liegt der Referenzbereich bei 0,047 bis 0,136 µg/l.

2.4.3 Östradiol

Das Östradiol zählt zu den weiblichen Sexualhormonen und ist ein natürliches Östrogen. Hergestellt werden Östrogene vor allem in den Ovarien und in der Nebennierenrinde, beim Mann auch in den Hoden. Während der Schwangerschaft wird die Produktion von der Plazenta übernommen. Das sogenannte Follikel-stimulierende Hormon, FSH, regt

die Granulosa-Zellen und Theka-interna-Zellen der Ovarialfollikel zur Östrogenproduktion an. Seine Wirkungsweise ist vielfältig: Vor allem fördern Östrogene das Wachstum und die Entwicklung primärer und sekundärer weiblicher Geschlechtsmerkmale, wie von der Brust und der Brustdrüsen, der Vagina und des Uterus. Im Blut wird das Östrogen zum größten Teil an SHBG gebunden transportiert, zu einem kleinen Teil auch an Albumin. Die Messung erfolgt ebenfalls mittels CLIA durch das Dimension Vista® System-Gerät der Firma Siemens Healthcare Diagnostics GmbH. Für die Bestimmung werden zwei Reagenzien, sog. Chemibeads und Sensibeads, und ein Anti-Östradiol-Antikörper, der mit Biotin versehen ist, verwendet. Die Chemibeads enthalten einen Chemilumineszenz-Farbstoff und sind mit einem Östradiol-ähnlichen Stoff behaftet. Die Sensibeads enthalten einen Fotosensibilisator-Farbstoff und zusätzlich das Protein Streptavidin, welches die Eigenschaft besitzt, Biotin hoch zu binden. Die zu untersuchende Probe wird mit dem ersten Reagenz und dem Anti-Östradiol-Antikörper inkubiert. Das Serum des Patienten rivalisiert nun mit dem Reagenz um den Antikörper. Nach Hinzugabe des zweiten Reagenz, welches an den Biotin-haltigen Antikörper binden kann, bilden sich Immunablagerungen, welche mit Licht bestrahlt werden. Hierdurch können die Sensibeads einen Sauerstoff bilden, der schließlich eine Chemilumineszenz-Reaktion auslöst. Diese Reaktion wird bemessen und ist zu der zu bestimmenden Östradiol-Konzentration umgekehrt proportional.

Der Referenzwert ist auch hier stark alters- und geschlechtsspezifisch. Die zirkadiane Rhythmik der Östradiol-Konzentration ist jedoch im Gegensatz zum Testosteron gering ausgeprägt. Bei 16 bis 99-jährigen Männern liegt der durchschnittliche Referenzwert der Östrogene bei 0-56 pg/ml.

2.4.4 Luteinisierendes Hormon (LH)

Das LH, das sogenannte luteinisierende Hormon, stimuliert die Produktion von Androgenen in den Theka-Zellen des Ovars. Es zählt in die Gruppe der Gonadotropine und wird durch das im Hypothalamus freigesetzte GnRH stimuliert. Da das GnRH pulsatil freigesetzt wird, wird entsprechend auch das LH pulsatil sezerniert. Produktionsort des LH ist der Hypophysen-Vorderlappen. Bei der Frau reguliert es vor allem die Ovulation, indem es in der zweiten Zyklushälfte zu einem massiven LH-Anstieg kommt, welcher schließlich den Eisprung auslöst und für die Bildung des *Corpus luteum* sorgt, welcher

später Progesteron bildet und somit die eingetretene Schwangerschaft aufrecht erhält. Ferner steigert LH die Östrogen-Produktion, indem es dafür sorgt, dass Androgene mittels einer Aromatase in Östradiol umgewandelt werden. Beim Mann sorgt das LH vor allem für die Reifung der Spermien, indem es die Produktion von Testosteron in den Leydig-Zellen des Hodens anregt.

Die Bestimmung von LH erfolgt mittels dem Dimension Vista-Gerät von der Firma Siemens Healthcare Diagnostics. Das Testverfahren verläuft nach dem Sandwich-Prinzip mittels CLIA (siehe Östradiol). Die LH-Konzentration ist ebenfalls stark alters- und geschlechtsabhängig. Bei Männern zwischen 16 und 99 Jahren liegt der durchschnittliche Referenzbereich bei 0,8 bis 7,6 IU/l.

2.4.5 Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)

Das FSH, das sogenannte Follikel-stimulierende Hormon, gibt den Stimulus, dass Androgene in Östrogene umgewandelt werden sollen. Sein Produktionsort ist ebenfalls der Hypophysen-Vorderlappen, stimuliert durch Ausschüttung von GnRH aus der Hypophyse. Die Sekretion von FSH wird durch Inhibin B, welches in den Sertoli-Zellen des Hodens, bzw. in den Granulosa-Zellen des reifen Follikels gebildet wird, im Sinne einer negativen Rückkopplung gebremst. Gestagene, bzw. Kombinationen mit Östrogenen, greifen in den Hypothalamus-Hypophysen-Kreislauf ein und können somit ebenfalls die FSH-Sekretion inhibieren. Bei der Frau sorgt das FSH vor allem für die Follikelreifung und stimuliert somit wiederum die Östrogen-Produktion. Beim Mann trägt das FSH vor allem zur Spermienbildung bei. FSH wird, gleichsam wie das LH, mit Hilfe des Dimension Vista-Geräts von der Firma Siemens Healthcare Diagnostics nach der CLIA-Messmethode ermittelt. Der alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereich liegt bei Männern im Alter von 16-99 Jahre bei 0,7 bis 11,1 IU/l.

2.4.6 Sexualhormonbindende-Globulin (SHBG)

SHBG, das sogenannte Sexualhormonbindende-Globulin, ist eine Transport- und Speicherform für Hormone, hauptsächlich für Testosteron, aber auch für Östradiol. Diese Hormone binden im Blut zum größten Teil an SHBG, zu einem geringen Anteil an Albumin, 1 bis 3 % liegen frei vor. SHBG hemmt somit die Wirkweise von Sexualhormonen, da nur der freie Anteil dieser Hormone biologisch aktiv wirkt. Syntheseort ist die Leber. Seine Produktion ist abhängig vom Östradiol. So finden sich erhöhte SHBG-

Werte, wenn Östradiol auf die Leber wirkt. Testosteron verhält sich in Bezug auf SHBG genau umgekehrt. Mithilfe des SHBGs und des Albumins gelingt es, die freie aktiv vorliegende Form des Testosterons zu bestimmen (A Vermeulen, L Verdonck et al., 1999). Bei Schwangerschaft, männlichem Hypogonadismus, Antiepileptika-Einnahme oder Hyperthyreose kann die Konzentration von SHBG erhöht sein; bei Hypothyreose, polyzystischem Ovarialsyndrom, Morbus Cushing oder dem metabolischen Syndrom hingegen erniedrigt (JS Brand, I van der Tweel et al., 2011). Ein erniedrigter SHBG-Wert spricht außerdem für eine erhöhte Insulinresistenz, bzw. eine Hyperinsulinämie (JE Nestler, 1993).

Die Messung des SHBG erfolgt ebenfalls mittels CLIA mit dem Gerät Siemens Immulite. Die Messmethode ist analog zu der des Testosterons.

Die alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereiche liegen bei den 18 bis 99-jährigen Männern zwischen 13 und 71 nmol/l.

2.4.7 Albumin

Albumin ist ein Plasmaprotein, welches in der Leber synthetisiert wird. Mit 60 % macht es den größten Anteil unter den Plasmaproteinen aus. Das Protein setzt sich aus weit über 500 Aminosäuren zusammen und besitzt die Eigenschaft, sowohl Anionen als auch Kationen reversibel binden zu können; zusätzlich ist Albumin im Wasser löslich. Seine Aufgabe gilt vor allem der Aufrechterhaltung der kolloidosmotischen Druckverhältnisse im Blutplasma und dem Abtransport von kleinmolekularen Stoffen wie Progesteron, Östradiol, Kalzium, Bilirubin, Magnesium und freien Fettsäuren. Die Albumin-Konzentration wird über Immunnephelometrie durch das Dimension Vista-Gerät von der Firma Siemens Healthcare Diagnostics ermittelt. Dabei kommt es im Blutserum durch Protein-Antikörper-Reaktion zu einer Immunkomplex-Bildung, an der Licht gestreut wird. Das Ausmaß des Streulichts nimmt dabei linear mit der Konzentration der zu messenden Probe zu. Die Probe wird dann mit einer Standard-Konzentration verglichen und danach berechnet. Der Referenzbereich des Albumins liegt bei 35 bis 52 g/l.

Tab. 3: Erfasste Laborparameter

Laborparameter	Blutmedium
Testosteron (in ng/ml)	Serum
freies Testosteron(in µg/l)	Serum
Östradiol (in pg/ml)	Serum
LH (in IU/l)	Serum
FSH (in IU/l)	Serum
SHBG (in nmol/l)	Serum
Albumin (in g/l)	Serum

Tab. 4: Referenzparameter für Männer von 18 bis 99 Jahre

Laborparameter	Referenz
Testosteron	3,0-10,0 ng/ml
freies Testosteron	0,057-0,178 µg/l
Östradiol	bis 56 pg/ml
LH	0,8-7,6 IU/l
FSH	0,7-11,1 IU/l
SHBG	13-71 nmol/l
Albumin	35-52 g/l

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 20). Die Berechnung der Signifikanz einer Korrelation wurde je nach Variablenart mittels Pearson-Korrelation, oder dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Zur Analyse von Mittelwerten unabhängiger Stichproben wurde ein T-Test herangezogen. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde jeweils als statistisch signifikant festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientenkollektiv und Fragebogen

Untersucht wurden 51 männliche Psoriasis-Patienten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Bonn. Die Untersuchung fand ambulant im Rahmen der Psoriasis-Sprechstunde statt.

Der Altersmedian der untersuchten Kohorte liegt bei 47 Jahren. Der jüngste Patient war 22, der älteste Patient 76 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 48,9 Jahren.

48 der untersuchten Patienten litten unter einer *Psoriasis vulgaris*, zwei Patienten gaben eine *Psoriasis pustulosa palmoplantaris* an, 15 Patienten hatten zusätzlich eine Psoriasis-Arthritis. Zum Zeitpunkt der Studierenerhebung erhielten 46 eine systemische Antipsoriasis-Therapie: 13 der Patienten nahmen Methotrexat ein, 11 Etanercept, 9 Patienten erhielten den monoklonalen Antikörper Ustekinumab, 6 Patienten erhielten eine Adalimumab-Therapie, weitere 5 nahmen Fumarsäure-Präparate ein. Zwei Patienten erhielten ein systemisches Retinoid, ein Patient Leflunomid und ein Patient Golimumab. Drei Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung ausschließlich lokal therapeutisch mit einer Kombination aus Vitamin-D₃-Analogon und Steroid eingestellt. Diese Kombination erhielten 18 Patienten zusätzlich zu ihrer Systemtherapie. 11 Patienten erhielten neben der Systemtherapie ausschließlich ein lokales Steroid, zwei Patienten ein Pimecrolimus-Präparat, ein Patient profitierte adjuvant von einer Lichttherapie.

Es gab 11 Teilnehmer mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis (PASI über 10), und 37 Teilnehmer mit einer leichten Form der Erkrankung (PASI kleiner, bzw. gleich 10) (Tab. 5-6).

Tab. 5: PASI-Verteilung

Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
48	0,6	21,6	6,7	4,4	21

Tab. 6: Altersverteilung

Anzahl	Mittelwert (Jahre)	Median (Jahre)	Spannbreite (Jahre)	Standardabweichung
49	48,9	47	22-76	13,2

Von den 51 untersuchten Psoriasis-Patienten wurde von 48 der BMI ermittelt, von drei Patienten fehlt der Wert. Der geringste BMI lag bei 22, der höchste bei 40,5. Der Durchschnitts-BMI lag bei 27,9. 15 von 48 waren adipös (31, 2 %).

Tab. 7: BMI

Anzahl	Mittelwert	Median	Spannbreite	Standardabweichung
48	27,9	27	22-40,5	4,4

Von dem untersuchten Kollektiv wurde von 48 Patienten die pack years ermittelt. 25 von 51 Patienten waren Raucher (49 %). Der Höchstwert lag bei 88 pack years, der Mittelwert bei 15.4 (Tab. 8).

Tab. 8: pack years

Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standardabweichung
48	0	88	15,4	10,5	18

11 Patienten gaben regelmäßigen (mehr als drei Konsumtage/Woche) Alkoholkonsum an, 37 Patienten lediglich gelegentlichen, bzw. gar keinen Alkoholkonsum an und drei enthielten sich einer Aussage (Tab. 9).

Tab. 9: Alkoholkonsum

Anzahl	Alkoholkonsum	kein Alkoholkonsum	keine Angabe
51	11	37	3

Von den untersuchten Psoriasis-Patienten zeigten acht (15 %) einen gut eingestellten *Diabetes mellitus* Typ II, die Mehrheit (75 %) litten nicht unter der Blutzuckerkrankheit (Tab. 10).

Tab. 10: Diabetes Mellitus II

Anzahl	Diabetes	kein Diabetes	keine Angabe
51	8	39	4

17 Patienten gaben anamnestisch einen Bluthochdruck an, 30 Patienten hatten keinen Bluthochdruck, von vier Patienten gibt es diesbezüglich keine Angaben (Tab. 11).

Tab. 11: Bluthochdruck

Anzahl	Hypertonus	keinen Hypertonus	keine Angabe
51	17	30	4

18 Patienten des Kollektivs litten unter einer Fettstoffwechselstörung, definiert als eine Hypertriglyzeridämie (> 150 mg/dl) und, bzw. oder ein erniedrigtes HDL-Cholesterin (< 40 mg/dl), 30 hatten keine Fettstoffwechselstörung, zu drei Patienten gibt es hierfür keine Information (Tab. 12).

Tab. 12: Fettstoffwechselstörung

Anzahl	Fettstoffwechselstörung	keine Fettstoffwechselstörung	keine Angabe
51	18	30	3

Knapp 26 % des untersuchten Kollektivs erfüllten Kriterien für ein metabolisches Syndrom, 73 % hatten kein metabolisches Syndrom. Von einem Patienten fehlen diesbezüglich Angaben (Tab.13).

Tab. 13: Metabolisches Syndrom

Anzahl	Metabolisches Syndrom	kein metabolisches Syndrom	keine Angabe
51	13	37	1

3.1.2 Laborparameter

Der Testosteronwert in der Psoriasis-Gruppe war erniedrigt bei 46 % der Patienten, 54 % zeigten einen normalen Wert. Der Durchschnittswert lag mit 3,32 ng/ml im unteren Teil

des Referenzbereichs (Referenzbereich: 3 bis 10 ng/ml). Der niedrigste Testosteronwert war bei 1,45 ng/ml, der höchste Wert bei 7,68 ng/ml. Bezüglich des freien Testosterons zeigten altersadaptiert berechnet 15 % erniedrigte Werte, 85 % waren normwertig. Der niedrigste freie Testosteron-Wert befand sich bei 0,02 µg/l, der höchste bei 0,12 µg/l. Der durchschnittliche Mittelwert lag bei 0,05 µg/l, also im unteren Referenzbereich. Von zwei Patienten fehlten die Testosteronwerte und die freien Testosteronwerte.

Tab. 14: Werte für Testosteron, freies Testosteron

	Testosteron (in ng/ml)	freies Testosteron (in µg/l)
Anzahl	49	49
Minimum	1,45	0,02
Maximum	7,68	0,12
Mittelwert	3,32	0,05
Median	3,14	0,06
Standardabweichung	1,34	0,02

Die Werte für das Östradiol waren in der Studienkohorte alle im Referenzbereich, also unter 56 pg/ml. Der Mittelwert lag bei 29,54 pg/ml, der niedrigste Wert bei 11,50 pg/ml und der Maximalwert bei 49,50 pg/ml. Von vier Patienten wurde der Östradiol-Wert nicht bestimmt. 89 % der untersuchten Patienten waren bezüglich ihres LH-Wertes im Referenzbereich, 11 % wiesen einen erhöhten LH-Wert auf. Der niedrigste LH-Wert betrug 1,20 IU/l, der höchste Wert 23,50 IU/l. Der Mittelwert für das LH lag bei 4,06 IU/l. Von vier Patienten wurde der LH-Wert nicht bestimmt. 87 % der untersuchten Kohorte waren bezüglich des FSH-Wertes im Referenzbereich, nur 3 % zeigten erniedrigte Werte und 10 % erhöhte Werte. Der Mittelwert für das FSH lag bei 6,04 IU/l. Der niedrigste Wert erreichte 0,20 IU/l und der Maximalwert 20,50 IU/l. Von drei Patienten fehlt der FSH-Wert.

Knapp 94 % der untersuchten Psoriatiker lagen mit ihren SHBG-Werten im Referenzbereich, lediglich 4% zeigten erhöhte Werte, von zwei Patienten wurde das SHBG nicht bestimmt. Der Höchstwert von SHBG betrug 79,6 nmol/l, der niedrigste bei 13,4 nmol/l.

Der mittlere Durchschnittswert war bei 36,22 nmol/l. Von zwei Patienten wurde der SHBG- Wert nicht bestimmt.

Bezüglich des Albumins lag der Durchschnittsbereich bei 45,18 g/l, also im oberen Referenzbereich. Der niedrigste Wert betrug 24,10 g/l, der höchste bei 51,70 g/l. Von zwei Patienten wurde das Albumin nicht bestimmt. Bei allen im Rahmen der Studie untersuchten Psoriatikern mit erniedrigtem Testosteronwert war der LH-Wert subnormal oder im Referenzbereich, was für einen sekundären, d.h. hypogonadotropen Hypogonadismus spricht. Es gab keine Hinweise auf einen primären Hypogonadismus. Auch eine vorangegangene oder aktuelle MTX-Medikation als mögliche Ursache für einen niedrigen Testosteronwert, spielte im vorliegenden Studienkollektiv keine Rolle - der Testosteronwert der Patienten, die mit MTX therapiert wurden war im Mittel sogar geringfügig höher als der Patienten, denen kein MTX gegeben wurde (3,7 ng/ml bzw. 3,1 ng/ml, kein signifikanter Unterschied).

Tab. 15: Werte für Östradiol, LH, FSH, SHBG und Albumin

	Östradiol (in pg/ml)	LH (in IU/l)	FSH (in IU/l)	SHBG (in nmol/l)	Albumin(in g/l)
Anzahl	47	47	48	49	49
Minimum	11,50	1,20	0,20	13,40	24,10
Maximum	49,50	23,50	20,50	79,60	51,70
Mittelwert	29,54	4,06	6,04	36,22	45,18
Median	29,60	3,75	5,40	35,10	46,10
Standardabweichung	8,20	1,98	4,41	16,56	4,7

3.2 Korrelationen

3.2.1 Testosteron und PASI

In der Studienkohorte zeigte sich eine statistisch signifikante inverse Korrelation zwischen dem Testosteronwert und der Krankheitsschwere der Psoriasis anhand des PASI-Wertes. Dieser Zusammenhang erwies sich sowohl unter der Verwendung nicht-kategorisierter PASI- und Testosteron-Werte, als auch nach Kategorisierung beider Pa-

parameter als stabil. Als Untergruppen wurden hierfür verschiedene Varianten herangezogen: Für PASI zweistufig, also niedriger ($< 9,9$) und erhöhter PASI (> 10), dreistufig, i.e. PASI niedrig ($< 9,0$), PASI ($> 9,1 - 18,9$) mittel und PASI schwer (> 19). Für Testosteron zweistufig eingeteilt in erniedrigtes Testosteron ($< 3,0$ ng/ml) und normales Testosteron ($> 3,0$ ng/ml).

Am stärksten war der Zusammenhang nach Kategorisierung der PASI- und Testosteronwerte ($p < 0,01$). Interessanterweise konnte der Effekt auch beobachtet werden, wenn man die Kohorte zusätzlich anhand des Alters aufteilte, in über- und unter 40-jährige. Die inverse Korrelation zwischen der Krankheitsschwere und dem Testosteronwert erwies sich also als altersunabhängig (Tab. 16-20).

Tab. 16: PASI und Testosteron (Pearson)

Korrelation	Korrelationskoeffizient	Signifikanz (2-seitig)	Anzahl
PASI und Testosteron	-0,36	$p < 0,01$	48

Tab. 17: PASI und Testosteron, Patienten unter 40 Jahre (Pearson)

Korrelation	Korrelationskoeffizient	Signifikanz (2-seitig)	Anzahl
PASI und Testosteron	-0,36	$p < 0,02$	10

Tab. 18: PASI und Testosteron, Patienten über 40 Jahre (Pearson)

Korrelation	Korrelationskoeffizient	Signifikanz (2-seitig)	Anzahl
PASI und Testosteron	-0,36	$p < 0,05$	37

Tab. 19: PASI, Testosteron, kategorisiert (Chi-Quadrat)

Werte	PASI niedrig (<9,9)	PASI hoch (>10)	Signifikanz
Testosteron - niedrig (<3 ng/ml)	13	10	p < 0,001
Testosteron - normal (>3 ng/ml)	24	1	

Tab. 20: PASI, dreierkategorisiert und Testosteron, zweikategorisiert (Chi-Quadrat)

Werte	PASI niedrig (<9,0)	PASI mittel (>9,1- 18,9)	PASI hoch (>19)	Signifikanz
Testosteron niedrig (<3ng/ml)	8	12	3	p < 0,01
Testosteron normal (>3 ng/ml)	22	3	0	

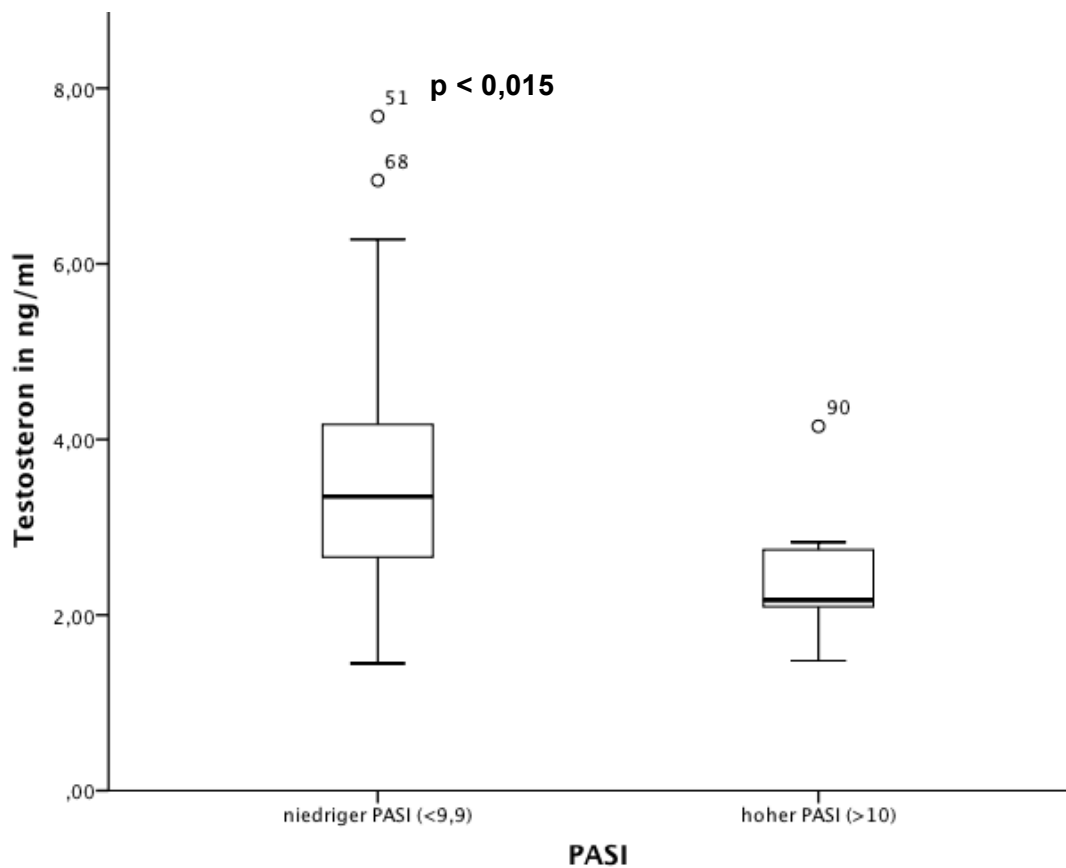


Abb. 1: Boxplot Testosteron und PASI, kategorisiert

In der Abbildung 1 ist die Verteilung von PASI zu Testosteronwert dargestellt: Der PASI auf der x-Achse eingeteilt in zwei Kategorien: Niedriger PASI (<9,9) und hoher PASI (>10). Auf der y-Achse ist der Testosteronwert in ng/ml aufgetragen. Die Gruppe mit niedrigerem PASI zeigt höhere Testosteronwert und umgekehrt weist die Gruppe mit höherem PASI niedrigere Testosteronkonzentrationen auf.

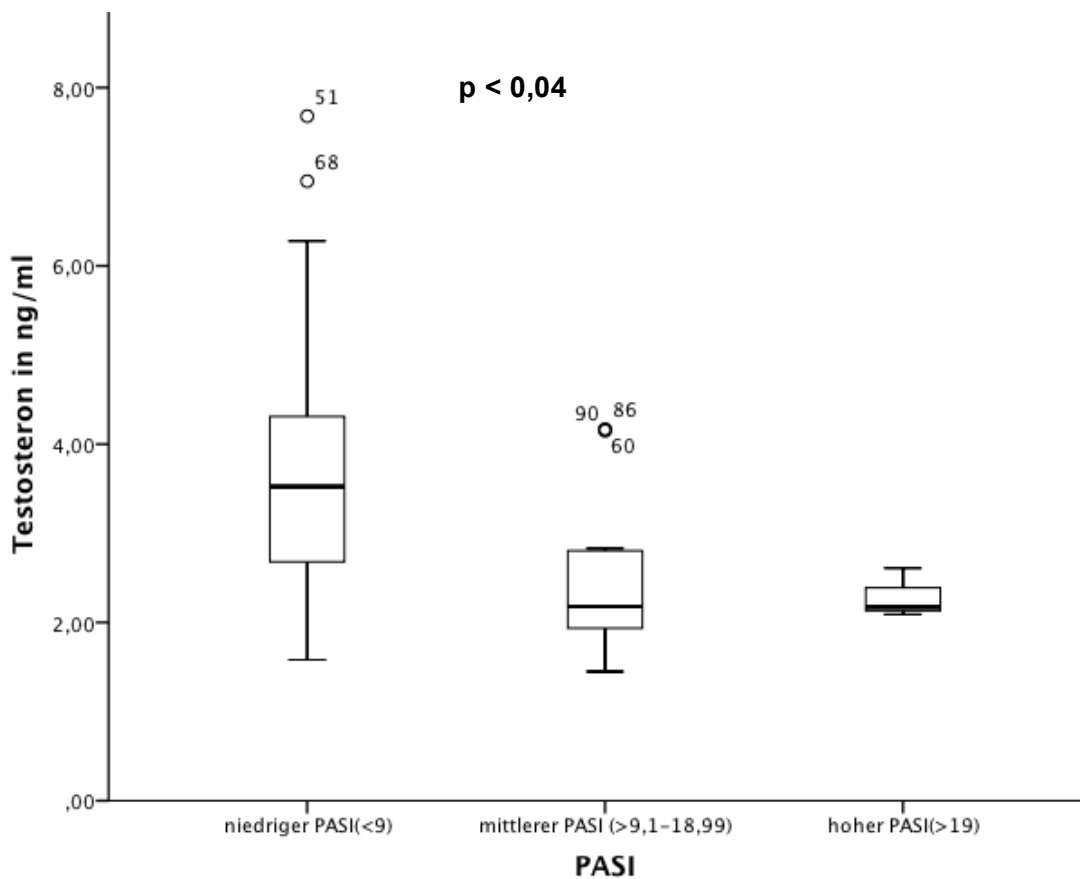


Abb. 2: Boxplot Testosteron und PASI, kategorisiert

In der Abbildung 2 ist der PASI dreistufig kategorisiert dargestellt: Niedriger PASI (<9), mittlerer PASI (>9,1 bis 18,99) und hoher PASI (>19). Auch hier ist zu erkennen, dass die Gruppe mit niedrigem PASI einen höheren Testosteronwert hat als die anderen beiden PASI-Kategorien. Die Gruppe mit hohem PASI weist einen sehr geringen Testosteronwert auf ($p < 0,04$).

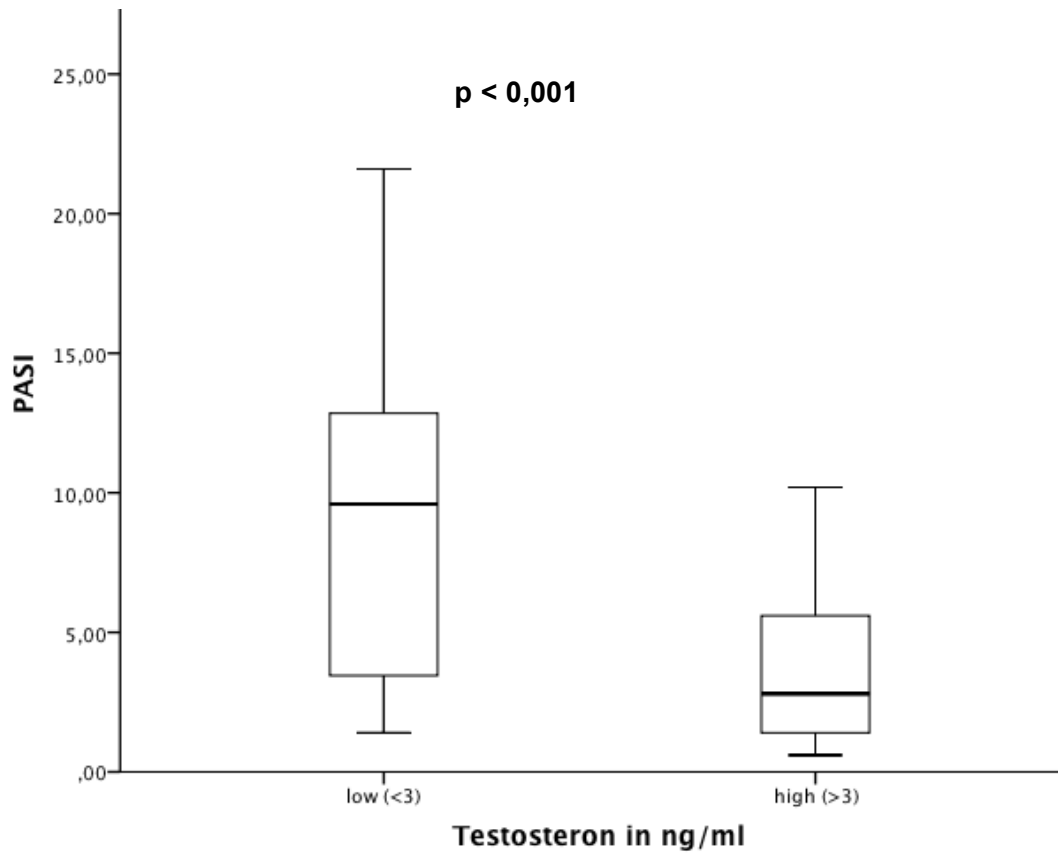


Abb. 3: Boxplot PASI und Testosteron, kategorisiert

Unterteilt man das Testosteron in zwei Kategorien, wie in Abbildung 3 dargestellt, in erniedrigten (< 3ng/ml) und normalen (>3 ng/ml) Testosterongehalt, erkennt man, dass die Untergruppe mit dem niedrigeren Testosteron einen höheren PASI aufweist (im Mittel >10) als die Gruppe mit normwertigen Testosteron. Die Gruppe mit normaler Testosteronkonzentration hat im Mittel einen niedrigeren PASI (Abb. 3).

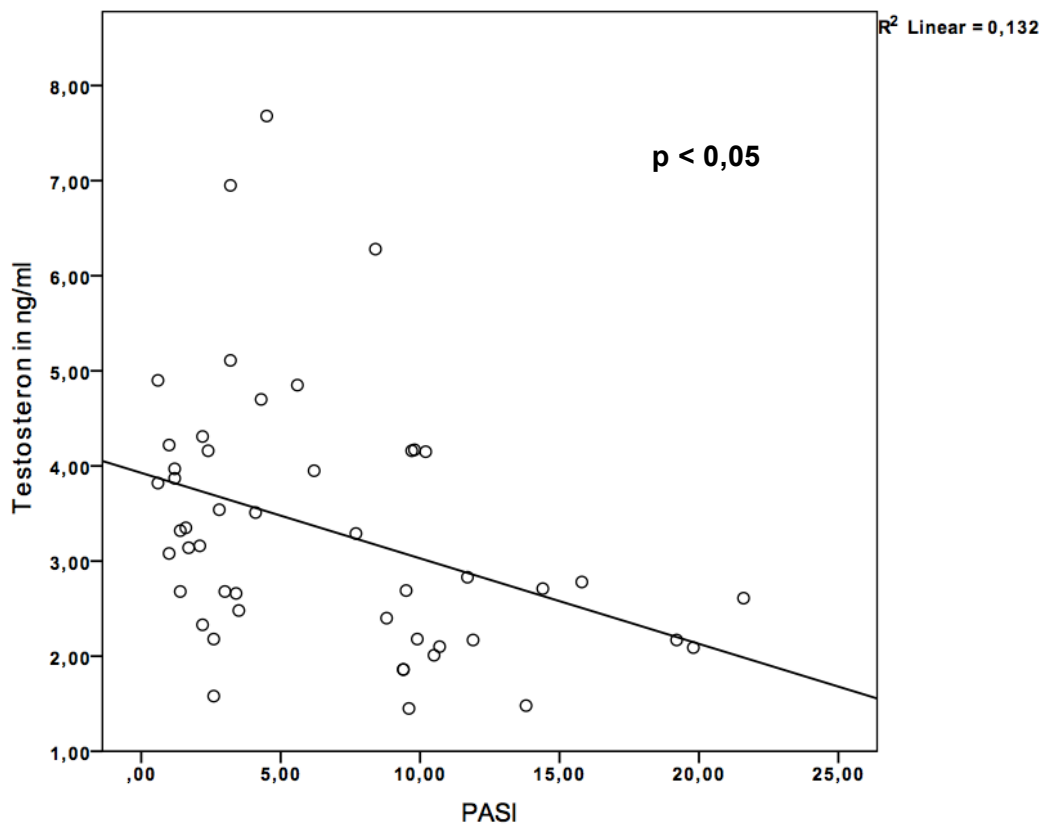


Abb. 4: Streudiagramm Testosteron und PASI

Stellt man die Werte für Testosteron, in der nachfolgenden Abbildung auf der y-Achse in ng/ml aufgetragen, und für PASI, auf der x-Achse von null bis 25, in einem Streudiagramm dar, ist zu erkennen, dass mit steigendem PASI ein fallender Testosteronwert einhergeht.

3.2.2 Freies Testosteron und Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Etwas Ähnliches wie für das Testosteron ließ sich auch für das freie Testosteron herausfinden: Der freie Testosteron-Wert zeigt mit dem Schweregrad der *Psoriasis* (PASI) einen statistischen Zusammenhang ($p < 0,05$). Dieser Zusammenhang ist auch hier altersunabhängig und zeigt sich somit sowohl in der Gruppe der unter 40-Jährigen ($p < 0,05$) als auch in der Gruppe der über 40-Jährigen ($p < 0,03$) (Tab. 21 und 23).

Tab. 21: Freies Testosteron und PASI (Pearson)

	Korrelations- koeffizient	Signifikanz (2-seitig)	Anzahl
PASI und freies Testosteron (in nmol/l)	-0,36	$p < 0,05$	42

Tab. 22: Freies Testosteron und PASI, Patienten unter 40 Jahre (Pearson)

	Korrelations- koeffizient	Signifikanz (2-seitig)	Anzahl
PASI und freies Testosteron (in nmol/l)	-0,61	$p < 0,05$	10

Tab. 23: Freies Testosteron und PASI, Patienten über 40 Jahre (Pearson)

	Korrelations- koeffizient	Signifikanz (2-seitig)	Anzahl
PASI und freies Testosteron (in nmol/l)	-0,36	$p < 0,03$	37

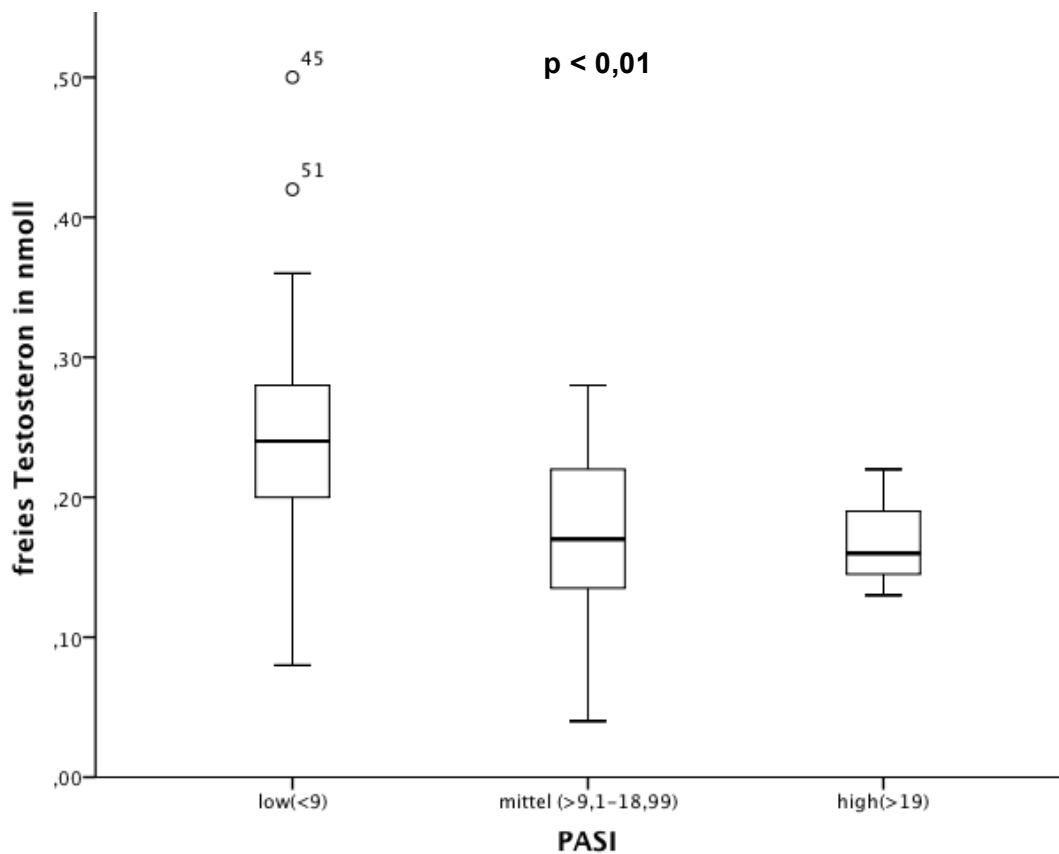


Abb. 5: Boxplot freies Testosteron und PASI, kategorisiert

In der Abbildung 5 ist das freie Testosteron in nmol/l gegen den PASI aufgetragen. Wie in der Abbildung dargestellt, hat die Gruppe mit hohem PASI (>19) einen niedrigeren freien Testosterongehalt als die Gruppe mit schwachem oder mittlerem PASI ($p < 0,01$).

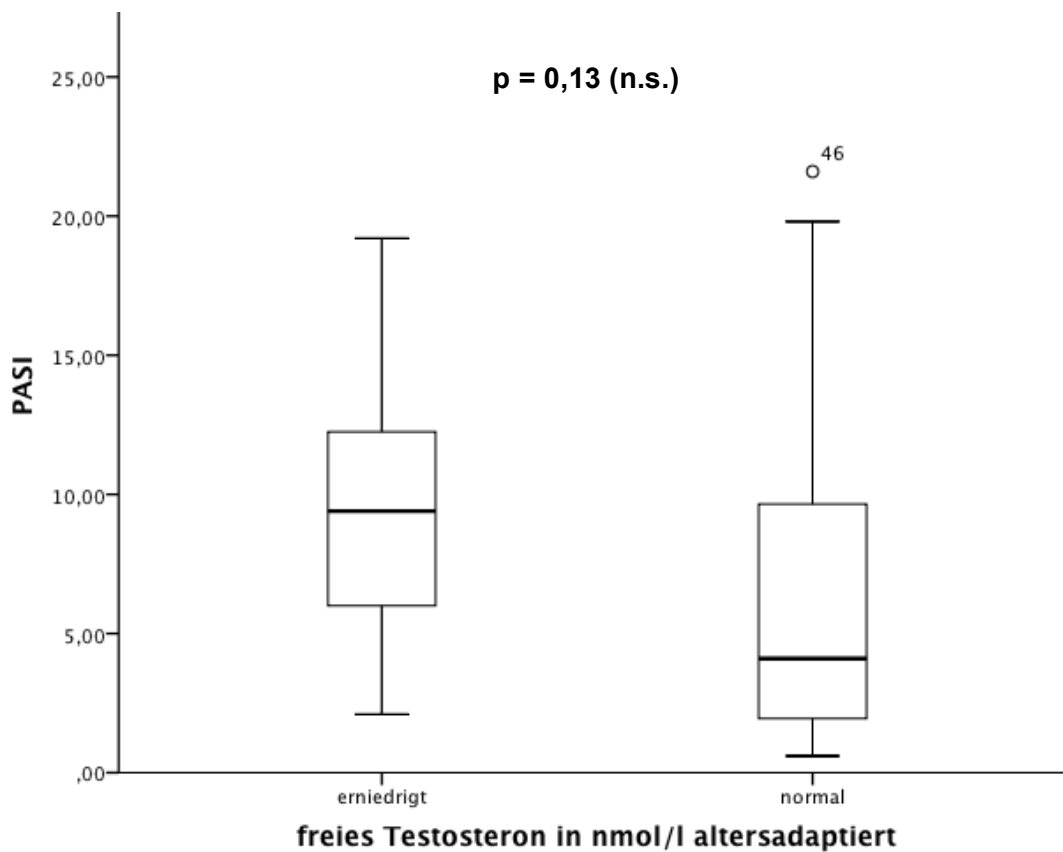


Abb. 6: Boxplot PASI und freies Testosteron

Stellt man die Werte für das freie Testosteron altersadaptiert für den jeweiligen Referenzbereich dar und trägt die Werte in einem Boxplot gegen PASI auf, fällt auf, dass die Gruppe mit dem niedrigeren freien Testosteron-Anteil im Median zwar einen höheren PASI hat als die Gruppe mit höherem freien Testosterongehalt, hierfür lässt sich allerdings kein statistischer Zusammenhang bestätigen ($p=0,13$, n.s.).

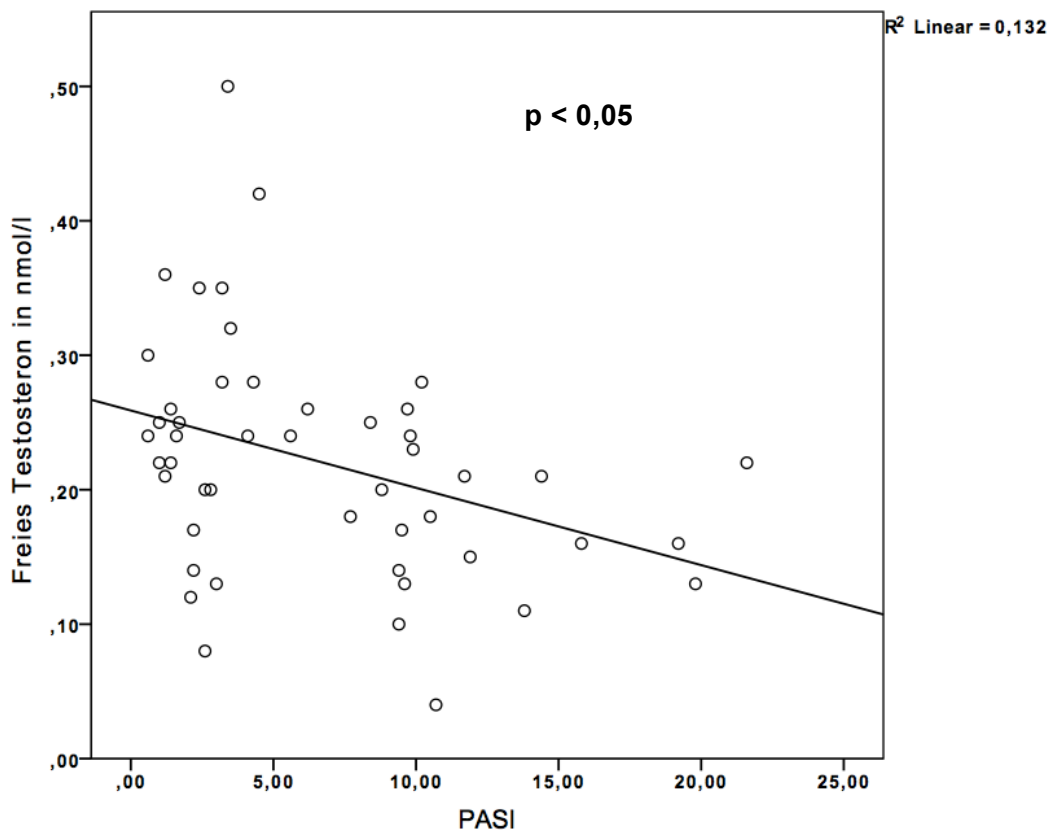


Abb. 7: Streudiagramm freies Testosteron und PASI

Stellt man die Werte für PASI und freies Testosteron nicht-kategorisiert in einem Streudiagramm aufgetragen dar, ist an der fallenden Linie zu erkennen, dass mit steigendem PASI der Anteil des freien Testosterons sinkt. Diese Beobachtung stellte sich als statistisch signifikant heraus ($p < 0,05$) (Abb. 7).

3.2.3 Sexualhormon-bindendes-Globulin und Psoriasis Area and Severity Index (SHBG und PASI)

Beim Betrachten der Pearson-Korrelation zwischen SHBG-Wert und PASI fällt hinsichtlich der Werte ein Trend auf, welcher jedoch nicht signifikant ist ($p = 0,09$). Nach Kategorisierung des PASI in niedrig (< 9) und hoch (> 10) und Vergleich der Mittelwerte lässt sich ein statistischer Zusammenhang zwischen PASI und SHBG feststellen (ANOVA, $p < 0,04$) (Tabelle 24 und 25).

Tab. 24: PASI und SHBG (Pearson)

	Korrelationskoeffizient	Signifikanz (2-seitig)	Anzahl
PASI und SHBG	-0,24	$p < 0,09$ (n.s.)	48

Tab. 25: Psoriasis Area of Severity Index PASI und SHBG (ANOVA), Vergleich der Mittelwerte

PASI	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
niedrig (<9)	38,77	17,98	$p < 0,04$
hoch (>10)	27,35	6,53	

3.2.4 Weitere Korrelationen

Für die Werte von Östradiol und PASI konnten wir in unserer Kohorte zwar einen Trend zum statistischen Zusammenhang sehen, allerdings konnte sich dieser nicht bestätigen: $p=0,08$ (n.s.) (Tab. 26).

Tab. 26: PASI und Östradiol (Pearson)

	Korrelationskoeffizient	Signifikanz (2-seitig)	Anzahl
PASI und Östradiol	-0,26	$p = 0,08$ (n.s.)	46

Der PASI zeigt mit dem Auftreten des metabolischen Syndroms in der Kreuztabelle keinen statistisch signifikanten Zusammenhang (Chi-Quadrat, $p > 0,05$). Allerdings ist das metabolische Syndrom mit einem niedrigen Testosteronspiegel vergesellschaftet: So zeigten zehn der insgesamt 13 Psoriasis-Patienten, die zusätzlich auch unter einem metabolischen Syndrom litten, einen erniedrigten Testosteronwert. Der Zusammenhang zwischen niedrigem Testosteronspiegel und Auftreten eines metabolischen Syndrom zeigte sich als statistisch signifikant ($p < 0,01$), wohingegen dies für das freie Testosteron und das metabolische Syndrom nicht gezeigt werden konnte ($p = 0,95$) (Tab. 27-29).

Tab. 27: Metabolisches Syndrom und PASI (Chi-Quadrat)

	PASI niedrig ($< 9,9$)	PASI hoch (>10)	Signifikanz
Metabolisches Syndrom	9	4	$p = 0,43$
Kein metabolisches Syndrom	28	7	

Tab. 28: Metabolisches Syndrom und Testosteron (Chi-Quadrat)

	Testosteron niedrig ($<3,0$ ng/ml)	Testosteron normal (>3 ng/ml)	Signifikanz
Metabolisches Syndrom	10	3	$p < 0,01$
Kein metabolisches Syndrom	13	23	

Tab. 29: Metabolisches Syndrom und freies Testosteron (Chi-Quadrat)

	freies Testosteron erniedrigt	freies Testosteron normal	Signifikanz
Metabolisches Syndrom	2	11	$p = 0,95$ (n.s.)
Kein metabolisches Syndrom	5	29	

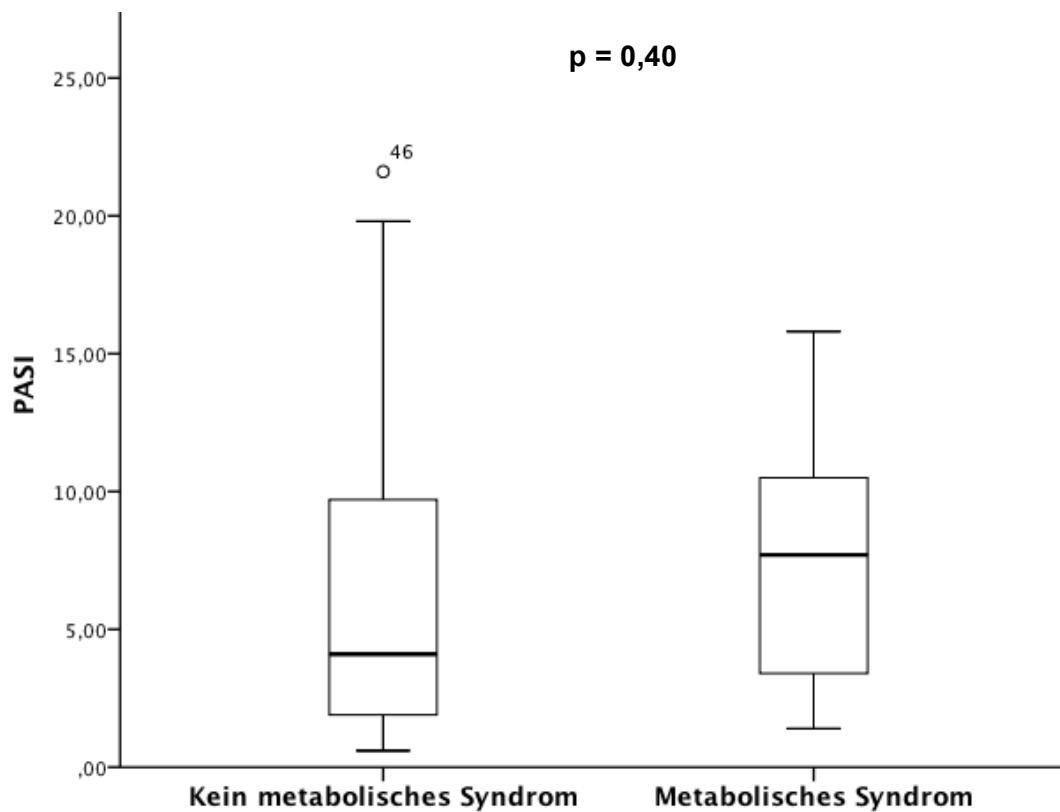


Abb. 8: Boxplot PASI und metabolisches Syndrom

In der Abbildung 8 werden die Werte für PASI und das metabolische Syndrom, eingeteilt in zwei Kategorien, Vorhandensein des metabolischen Syndroms und Nicht-Vorhandensein des metabolischen Syndroms, dargestellt: Die Gruppe mit metabolischem Syndrom hat im Mittel einen höheren PASI als die Gruppe ohne metabolisches Syndrom, allerdings ist der Zusammenhang nicht signifikant ($p=0,40$).

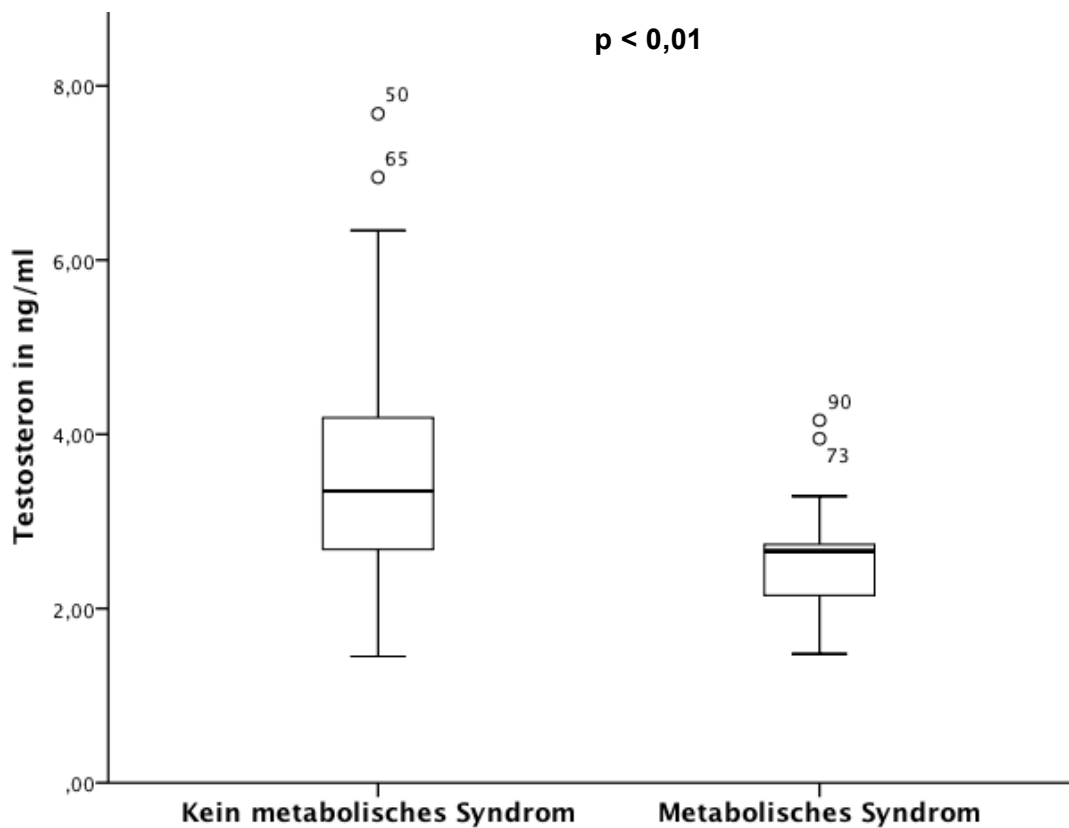


Abb. 9: Boxplot Testosteron und metabolisches Syndrom

Für das Testosteron allerdings, wie unten dargestellt, lässt sich ein statistischer Zusammenhang zwischen Vorhandensein des metabolischen Syndroms nachweisen ($p < 0,01$): Patienten mit metabolischen Syndrom haben einen signifikant niedrigeren Testosteronwert als Patienten ohne metabolisches Syndrom (Abb. 9).

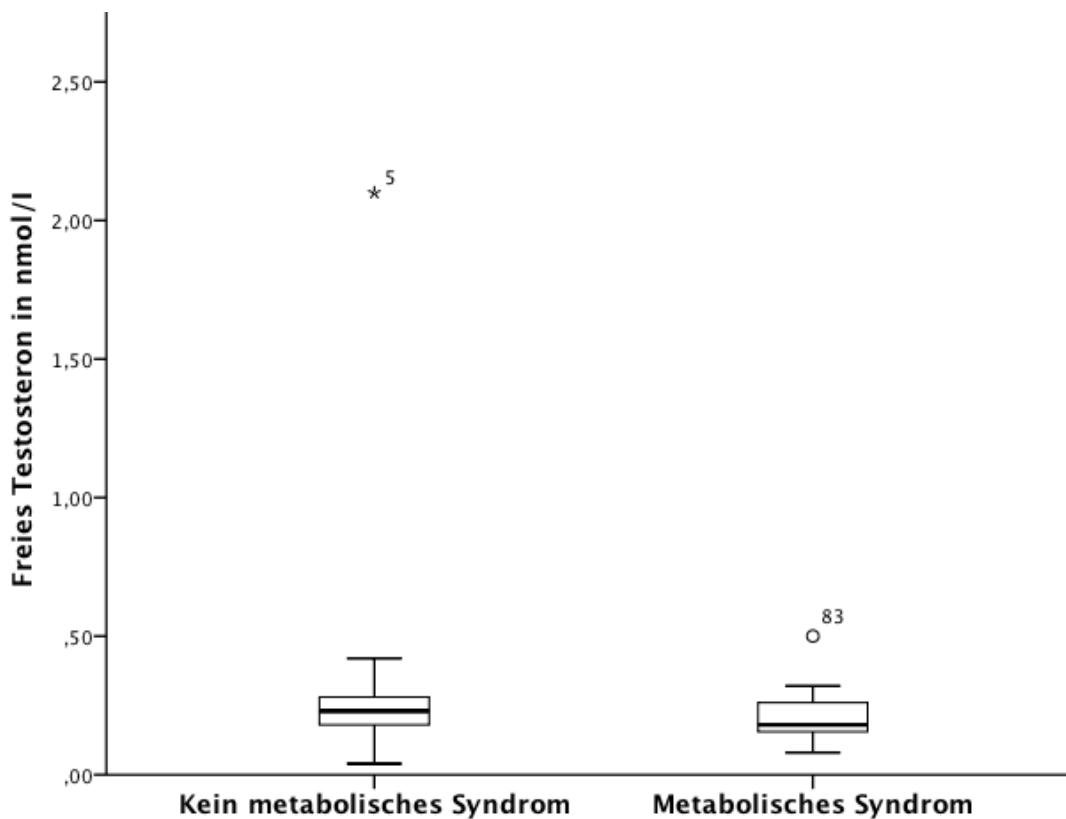


Abb. 10: Boxplot freies Testosteron und metabolisches Syndrom

Für Patienten mit metabolischen Syndrom lässt sich zwar, wie unten aufgeführt, ein im Median niedrigerer Gehalt an freiem Testosteron nachweisen, allerdings ist der Zusammenhang zwischen Vorhandensein eines metabolischen Syndroms und erniedrigtem freien Testosterongehalt nicht statistisch signifikant ($p=0,95$).

PASI korrelierte mit keinen der übrigen Parameter, i.e. LH, FSH, Albumin, BMI und pack years.

Tab. 30: Andere Korrelationen mit PASI (Pearson)

	Signifikanz (2-seitig)
LH	n.s.
FSH	n.s.
Albumin	n.s.
Alter	n.s.
BMI	n.s.
Pack Years	n.s.

4. Diskussion

Die *Psoriasis* ist eine chronisch-entzündliche Dermatose. Sie betrifft etwa 2 bis 3 % der Weltbevölkerung, und gehört damit zu den Volkskrankheiten (JM Crow, 2012). Da es sich bei der *Psoriasis* um eine Autoimmunerkrankung handelt, ist der Einfluss körpereigener, potentiell immunregulierender Substanzen, wie etwa den Geschlechtshormonen, von möglicher Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei männlichen Patienten (i) der PASI mit dem Testosteronspiegel invers korreliert, (ii) der PASI mit dem freien Testosteronspiegel invers korreliert, und (iii) diese Assoziationen altersunabhängig sind.

Da man im Alter teilweise eine Verschlechterung der Schuppenflechte beobachtet, ist zu hypothetisieren, dass möglicherweise auch bei der *Psoriasis* eine ähnliche Geschlechtshormon-Krankheit-Wechselwirkung vorliegt. In diesem Kontext ist es von großer Bedeutung, die Dynamik der Geschlechtshormone bei Patienten mit *Psoriasis* näher zu untersuchen. Im Detail beschäftigten wir uns mit der Frage, inwiefern der Testosteron-Spiegel mit dem Krankheitsverlauf, bzw. der Krankheitsschwere der *Psoriasis* assoziiert ist. Wir analysierten hierzu 51 männliche Patienten mit *Psoriasis*, überwiegend nach systemischer Therapie, und deren männlichen Geschlechtshormonwerte, aber auch weitere Hormone wie Östrogen, LH, FSH und Transportproteine wie Albumin und SHBG, sowie anderen Komorbiditäten und Gesundheitsparameter (i.e., Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung, *Diabetes mellitus* Typ II, BMI, metabolisches Syndrom, Nikotin- bzw. Alkoholabusus). Bei allen untersuchten Patienten mit einem niedrigen Testosteronwert lag ursächlich ein hypogonadotroper Hypogonadismus zugrunde. Eine konkurrierende Ursache für den Testosteronmangel (z.B. primärer Hypogonadismus, MTX-Wechselwirkung) wurde im vorliegenden Patientenkollektiv ausgeschlossen.

Dabei haben wir herausgefunden, dass bei den untersuchten Patienten eine inverse Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung, gemessen in PASI, und dem Testosteron-Gehalt im Blutserum vorlag. Je höher der PASI war, desto niedriger der Testosteron-Spiegel, und umgekehrt. Der Testosteronwert war im Durchschnitt niedrig, trotzdem noch innerhalb des Referenzbereiches. Den höchsten PASI, also die gravie-

rendste Krankheitsausprägung, hatten gleichwohl die Patienten mit einem Testosteronwert unterhalb des Referenzbereiches. Eine entsprechende Korrelation konnten wir für den Anteil des freien Testosterons zum PASI feststellen, wenngleich der Effekt nicht ganz so stark war. Die signifikante inverse Korrelation zwischen Testosteron und PASI war trotz System- bzw. Lokalthherapie nachweisbar. Dies lässt vermuten, dass zu einem die beobachtete inverse Korrelation ohne Therapie robuster sein wird und zum anderen ein erniedrigter Testosteronspiegel ein schlechteres Therapieansprechen bedingt. Weiterführende Studien müssen diese Hypothesen belegen.

Kürzlich wurde eine Studie veröffentlicht, die sich ähnlich wie wir mit dem Hormonprofil bei männlichen Psoriatikern beschäftigten (BC Cemil, FP Cengiz et al., 2015): Sie bestimmten das Östradiol, Testosteron, FSH und LH und korrelierten die gemessenen Hormone mit dem PASI. Ihr Fokus lag vor allem auf dem Östradiol, welches im Zusammenhang mit der *Psoriasis* in vorherigen Studien schon häufig untersucht wurde, allerdings nur bei weiblichen Patienten. Die Gruppe von Bengu et al. war also die Erste, die das Augenmerk auf die Hormonwerte, insbesondere das Östrogen, von männlichen *Psoriasis*-Patienten legte. Sie untersuchten insgesamt 47 Patienten und erfassten zusätzlich deren BMI und verglichen die gemessenen Werte mit 20 gesunden Probanden. Sie fanden in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen heraus, dass die Testosteronwerte in der Kontrollkohorte höher waren als in der *Psoriasis*-Gruppe; eine inverse Korrelation zeigte sich für Testosterongehalt und PASI allerdings nicht. Stattdessen konnte die Forschungsgruppe eine inverse Korrelation zwischen Östrogengehalt im Serum und Schwere der *Psoriasis* aufzeigen. Wir fanden ebenfalls einen inversen Zusammenhang zwischen dem bei unseren Patienten gemessenen Östrogenwert und PASI. Diese Assoziation zeigte einen starken Trend ($p=0,08$), jedoch keine statistische Signifikanz. Bengu und Kollegen schlussfolgerten aus ihrer Studie, dass niedrige Östrogen-Spiegel aktivierende Wirkung auf die Schuppenflechte ausüben. Leider gibt es in dieser Studie zum Zeitpunkt der Blutentnahme keinerlei Informationen. Für eine valide Bestimmung von Testosteron ist es wichtig, dieses nüchtern zu bestimmen und die Messung am Vormittag - wie in unserem Studienablauf - zwischen 8 bis 10 Uhr durchzuführen, da Geschlechtshormone einem sehr dynamischen zirkadianen Rhythmus folgen.

Im Gegensatz zu den männlichen Geschlechtshormonen, welche als körpereigene Immunsuppressoren beschrieben sind, gelten die weiblichen Geschlechtshormone vorwiegend als Immunaktivatoren. Im Zusammenhang mit der *Psoriasis* schreiben einige Studien dem Östrogen einen protektiven Effekt in Bezug auf die Krankheitsaktivität zu. Im Detail beobachtete man in einer solchen Studie bei weiblichen Patienten, die sich in der Menopause befanden, und deren Östrogengehalt dementsprechend niedrig war, eine Verschlimmerung der *Psoriasis* (JE Murase, KK Chan et al., 2005). Umgekehrt zeigten Patientinnen während der Schwangerschaft eine Verbesserung ihrer *Psoriasis*, woraus Murase et al. schlossen, dass hohe Östrogen-Spiegel mit einem milderen Krankheitsverlauf korrelieren (JE Murase, KK Chan et al., 2005). Des Weiteren zeigten Patientinnen, die orale Östrogen-Kontrazeptiva einnahmen, eine deutliche Besserung ihrer Schuppenflechte (CM Mowad, DJ Margolis et al., 1998). Ferner weiß man von Östrogenen, dass sie lokale Entzündungen hemmen und den Prozess der Wundheilung beschleunigen können (GS Ashcroft, SJ Mills et al., 2003). Bestimmte Zytokine, die für die Pathogenese der *Psoriasis* von großer Bedeutung sind, wie beispielsweise das IL-6, welches u.a. für die Keratinozytenproliferation verantwortlich ist, können durch hohe Konzentrationen an Östrogen inhibiert werden (LM Pennell, CL Galligan et al., 2012). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Östrogene nicht nur über IL-6 die Keratinozytenproliferation hemmen, sondern auch über die Blockade der sog. Ornithin-Decarboxylase (WP Arnold, BJ Pennings et al., 1993). Dabei handelt es sich um ein Enzym, welches die DNA-Replikation beeinflusst. Alles in allem scheint Östrogen also einen positiven Effekt auf die Krankheitsschwere der *Psoriasis* auszuüben. Zu bemängeln ist allerdings, dass in all den oben genannten Studien nur weibliche Patientinnen und deren Östrogengehalt untersucht wurden.

Eine weitere Studie von Boehncke et al. untersuchte ebenfalls die Hormonwerte männlicher *Psoriasis*-Patienten, allerdings vielmehr im Hinblick auf deren erhöhte Insulinresistenz und dem damit verbundenem kardiovaskulären Risiko (S Boehncke, R Salgo et al., 2011). Sie beschäftigten sich primär mit den Testosteron- und SHBG-Werten als Marker für Insulinresistenz bei 23 männlichen Patienten mit schwerer Plaque-*Psoriasis* unter systemischer Therapie. Zusätzlich bestimmten sie Östradiol, LH und FSH, den BMI, allgemeine Entzündungsmarker wie CRP, Resistin und Leptin und den PASI. So konnten

Boehncke et al. eine signifikante Korrelation zwischen PASI und dem SHBG-Wert nachweisen, allerdings nur vor Systemtherapie (S Boehncke, R Salgo et al., 2011). Nach systemischer Behandlung der *Psoriasis* fand sich keine Korrelation mehr zwischen dem SHBG-Wert und PASI. Bei den untersuchten Patienten zeigte sich im Gegensatz zu unserer Kohorte und Bengu et al. kein Hinweis auf einen niedrigen Testosteronspiegel, ebenso wenig eine Korrelation zwischen PASI und Testosteron, oder anderen Hormonen. Mit 23 Patienten ist die Studienkohorte jedoch als relativ klein anzusehen, zudem liegt der Fokus vor allem auf SHBG und Insulinresistenz.

Eine in den 80iger Jahren durchgeführte Untersuchung von Schwarz und Kollegen zeigte, gleichartig wie wir, einen niedrigen, aber nicht erniedrigten Testosteronwert in einer Kohorte von insgesamt 33 Psoriasis-Patienten, zusätzlich keine Abweichung der physiologischen zirkadianen Dynamik der Hormonlevel. Daraus resümierten sie, dass der niedrige Testosteronwert eher nicht Ausdruck eines (hypogonadotropen) Hypogonadismus ist, sondern die Ursachen anderswo zu suchen seien (W Schwarz, H Schell et al., 1981). Argumente unserer Bemühungen, welche gegen einen Altershypogonadismus als Auslöser sprechen, ist die Beobachtung, dass sowohl bei den unter als auch über 40-Jährigen die inverse Korrelation zwischen Testosteron und PASI besteht.

Unsere und die Ergebnisse von Bengu et al., bzw. Schwarz et al. lassen vermuten, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen Hormonspiegel und Krankheitsaktivität geben könnte. Testosteron ist schließlich keine unbekannte Einflussgröße bei einer Vielzahl immunologischer Prozesse, und - wie oben bereits erwähnt - einigen Autoimmunerkrankungen. Das Testosteron wirkt über verschiedenste Mechanismen antientzündlich. Zum einen sorgt das Testosteron für eine erhöhte IL-10-Erzeugung über T-Zellen (A Sulli, C Pizzorni et al., 1999), welches immunregulierend wirkt, zum anderen hemmt das Testosteron die erhöhte Produktion von bestimmten pro-inflammatorisch wirkenden Zytokinen, wie beispielsweise IL-1 β und demzufolge nach IL-6 (M Cutolo, A Sulli et al., 1994). Zusätzlich ist die Haut ein wichtiger Ort des Steroidstoffwechsels und trägt mit seiner neuroendokrinen Aktivität einen Großteil zur Synthese bei. Knapp die Hälfte des frei zirkulierenden Testosteron entsteht in der Haut (CE Orfanos, YD Adler et al., 2000) Die Haut verfügt also über wichtige Instrumente zur Regulierung systemischer

und lokaler Immunabwehr. So ist es durchaus nachvollziehbar, dass eine Fehlregulierung dieser kutanen Steroidsynthese im ätiologischen Kontext mit der Entstehung von entzündlichen Hauterkrankungen stehen könnte (A Slominski, B Zbytek et al., 2013).

Ein Nebenaspekt unserer Studie war die Erfassung anderer Komorbiditäten und Gesundheitsparameter. Hierbei ging es im Konkreten um die Analyse des Zusammenhangs zwischen Psoriasis und dem metabolischen Syndrom, bzw. kardialen Erkrankungen. Hierzu gab es in der Vergangenheit bereits Untersuchungen: Patienten mit Psoriasis besitzen ein erhöhtes Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln (DM Sommer, S Jenisch et al., 2006). Ferner weiß man heutzutage, dass Männer mit *Diabetes mellitus* Typ II eher einen Testosteronmangel aufweisen als gesunde Männer und dementsprechend ein erhöhtes Risiko für das metabolische Syndrom mit sich führen. In unserer Studie sahen wir einen starken Trend dahingehend, dass Psoriatiker mit einer hohen Erkrankungsintensität deutlich häufiger unter einem metabolischen Syndrom leiden als Patienten mit einer milden Verlaufsform der *Psoriasis*. Dieser Zusammenhang erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Die *Psoriasis* als solche gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (M Wakkee, HB Thio et al., 2007). Einflussgrößen, die das metabolische Syndrom zusätzlich positiv begünstigen, wie Nikotinabusus oder Fettleibigkeit, kommen bei Psoriatikern gehäuft vor (P Gisondi, G Tessari et al., 2007), was wir mit einer Raucherquote von 49 % und 31 % Fettleibigkeit ebenfalls beobachteten. Die Entstehung eines metabolischen Syndroms wird u.a. zurückgeführt auf eine erhöhte Insulinresistenz, welche wiederum über bestimmte Adipozytokine vermittelt wird (R Vettor, G Milan et al., 2005). Der Aspekt der Insulinresistenz war auch das Untersuchungskriterium von Boehncke et al.: So zeigten sie in ihrer Studie, dass sich Insulinresistenz-Marker wie SHBG oder Resistin bei Psoriasis-Patienten nach Systemtherapie deutlich besserten (S Boehncke, R Salgo et al., 2011). Durch die systemische Behandlung wurde also nicht nur die Schuppenflechte bekämpft, sondern ebenso das Risiko, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, minimiert. Indirekt können wir diese Ergebnisse bestätigen, da in unserer z.T. systemisch therapierten Kohorte ein hoher SHBG-Wert mit einem niedrigen PASI assoziiert war, und umgekehrt.

Ausblick

Die klinische Signifikanz des inversen Zusammenhangs zwischen dem Testosteronwert und der Krankheitsschwere der *Psoriasis*, insbesondere hinsichtlich eines therapeutischen Nutzens, lässt sich nicht endgültig abschätzen. Es ist hingegen auf Basis unserer Daten naheliegend, dass eine Bestimmung des Testosteronwertes bei männlichen Patienten einen prognostischen Stellenwert haben könnte. Auch wenn wir die ersten sind, welche anhand einer großen, klinisch gut charakterisierten Kohorte zeigen konnten, dass der Testosteronlevel im Serum ein Prädiktor für die Ausprägung der *Psoriasis* darstellt, bedürfen diese Beobachtungen einer kritischen Validierung anhand unabhängiger Kohorten.

Eine mögliche therapeutische Nutzung dieser Erkenntnis, etwa im Rahmen einer Testosteronsubstitutionstherapie, ist noch völlig offen. Erste Ergebnisse am Mausmodell (s.o.) zeigten hoffnungsvolle Resultate, eine Übertragung auf den Menschen ist jedoch Gegenstand zukünftiger Forschung.

5. Zusammenfassung

Die häufig in Schüben verlaufende *Psoriasis* stellt eine chronisch entzündliche Dermato- se dar, die mit verschiedenen Komorbiditäten - wie dem Metabolischen Syndrom - assoziiert wurde. Eine Koinzidenz der *Psoriasis* und erniedrigten Serum-Testosteron- werten im Rahmen eines Hypogonadismus wurde ebenfalls postuliert, jedoch bislang nicht systematisch untersucht. Übergeordnetes Ziel dieser Studie war deswegen die Untersuchung von Serum-Testosteronwerten bei Männern mit *Psoriasis* und der Bezug zum Schweregrad der Erkrankung. Bei 53 männlichen Psoriasis-Patienten wurden prospektiv nach schriftlichem Einverständnis das Gesamt-Testosteron und freie Testosteron bestimmt. Zudem wurden Komorbiditäten erfasst. Der Schweregrad der *Psoriasis* wurde durch den *Psoriasis area and severity index* (PASI) ermittelt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt. Bei 42% der untersuchten männlichen Psoriasis-Patienten kamen erniedrigte Testosteronwerte zur Darstellung. Es zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation sowohl des Gesamt-Testo-

tosterons als auch des freien Testosterons zum PASI (jeweils $r = -0,3$; $p < 0,05$). Die inverse Korrelation war unabhängig vom Alter und in den Altersgruppen über und unter 40 Jahren nachweisbar. Eine Korrelation der Testosteronwerte zu Komorbiditäten fand sich lediglich zum Metabolischen Syndrom. Eine schwere *Psoriasis* bei Männern kann einhergehen mit erniedrigtem Testosteron. Ob es sich dabei um ein Epiphänomen handelt oder ob diese Gruppe von einer Hormonsubstitution in Bezug auf die *Psoriasis* profitieren, müssen weitere Studien zeigen.

6. Anhang

Fragebogen für männliche Psoriasis-Patienten

Im Rahmen der neuen Testosteron-Psoriasis-Studie bitte ich Sie folgende Fragen zu beantworten:

Allgemeine Angaben

.....
Nachname, Vorname

.....
Geburtsdatum

.....
Straße, Hausnummer

.....
Postleitzahl, Ort

.....
Telefonnummer

Körperliche Angaben

Körpergröße in cm ____

Körpergewicht in kg ____

Raucher- und Alkoholstatus

Rauchen Sie zur Zeit aktiv?

ja

nein

wenn ja, wieviele Zigaretten am Tag? ____
und seit wann? ____

Haben Sie früher geraucht

ja

nein

wenn ja, wie viele Zigaretten am Tag? ____
und wie viele Jahre haben Sie geraucht? ____

Wenn nein:

Ex- Raucher (schon einmal mindestens ein Jahr lang geraucht)

noch nie oder weniger als ein Jahr lang geraucht

Wieviel Alkohol trinken Sie durchschnittlich?

nie weniger als 1x pro Woche einmal pro Woche mehrmals pro Woche täglich

Wenn Sie Alkohol trinken, wie viel trinken Sie zur Zeit durchschnittlich in einer Woche?

....l Bier/ Woche

....l Sekt/ Woche

....l Wein/ Woche

....l Spirituosen (*Vodka, Whisky, Gin etc.*)/ Woche

7. Abbildungsverzeichnis

	Seite
1. Abbildung 1 - Boxplot Testosteron und PASI, kategorisiert	70
2. Abbildung 2 - Boxplot Testosteron und PASI, kategorisiert	71
3. Abbildung 3 - Boxplot PASI und Testosteron, kategorisiert	72
4. Abbildung 4 - Streudiagramm Testosteron und PASI	73
5. Abbildung 5 - Boxplot freies Testosteron und PASI, kategorisiert	75
6. Abbildung 6 - Boxplot PASI und freies Testosteron	76
7. Abbildung 7 - Streudiagramm freies Testosteron und PASI	77
8. Abbildung 8 - Boxplot PASI und metabolisches Syndrom	80
9. Abbildung 9 - Boxplot Testosteron und metabolisches Syndrom	81
10. Abbildung 10 - Boxplot freies Testosteron und metabolisches Syndrom	82

8. Tabellenverzeichnis

	Seite
1. Tabelle 1: Einschlusskriterien für die Studie	53
2. Tabelle 2: Erhobene Variablen	54
3. Tabelle 3: Erfasste Laborparameter	60
4. Tabelle 4: Referenzwerte für Männer zwischen 18 und 99 Jahren	61
5. Tabelle 5: PASI-Verteilung	63
6. Tabelle 6: Altersverteilung	63
7. Tabelle 7: BMI	63
8. Tabelle 8: packyears	63
9. Tabelle 9: Alkoholkonsum	64
10. Tabelle 10: Diabetes Mellitus II	64
11. Tabelle 11: Bluthochdruck	64
12. Tabelle 12: Fettstoffwechselstörung	64
13. Tabelle 13: Metabolisches Syndrom	65
14. Tabelle 14: Werte für Testosteron, freies Testosteron	66
15. Tabelle 15: Werte für Östradiol, LH, FSH, SHBG und Albumin	67
16. Tabelle 16: PASI und Testosteron (Pearson)	68
17. Tabelle 17: PASI und Testosteron, Patienten unter 40 Jahre (Pearson)	68
18. Tabelle 18: PASI und Testosteron, Patienten über 40 Jahre (Pearson)	68
19. Tabelle 19: PASI, Testosteron, kategorisiert (Chi-Quadrat)	68
20. Tabelle 20: PASI, dreierkategorisiert, Testosteron, zweikategorisiert (Chi-Quadrat)	69
21. Tabelle 21: Freies Testosteron und PASI (Pearson)	74
22. Tabelle 22: Freies Testosteron und PASI, Patienten unter 40 Jahre (Pearson)	74

23. Tabelle 23: Freies Testosteron und PASI, Patienten über 40 Jahre (Pearson)	74
24. Tabelle 24: PASI und SHBG (Pearson)	77
25. Tabelle 25: PASI und SHBG (ANOVA), Vergleich der Mittelwerte	78
26. Tabelle 26: PASI und Östradiol (Pearson)	78
27. Tabelle 27: Metabolisches Syndrom, PASI (Chi-Quadrat)	78
28. Tabelle 28: Metabolisches Syndrom, Testosteron (Chi-Quadrat)	79
29. Tabelle 29: Metabolisches Syndrom, freies Testosteron (Chi-Quadrat)	79
30. Tabelle 30: Andere Korrelationen mit PASI (Pearson)	82

9. Literaturverzeichnis

Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE and Farber EM. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1007-1022

Aguirre MA, Velez A, Romero M and Collantes E. Gynecomastia and sexual impotence associated with methotrexate treatment. *J Rheumatol* 2002; 29: 1793-1794

Alberti KG, Zimmet P and Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480

Allen M, Ishida-Yamamoto A, McGrath J, Davison S, Iizuka H, Simon M, Guerrin M, Hayday A, Vaughan R, Serre G, Trembath R and Barker J. Corneodesmosin expression in psoriasis vulgaris differs from normal skin and other inflammatory skin disorders. *Lab Invest* 2001; 81: 969-976

Allen MH, Ameen H, Veal C, Evans J, Ramrakha-Jones VS, Marsland AM, Burden AD, Griffiths CE, Trembath RC and Barker JN. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 103-106

Andressen C and Henseler T. [Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories]. *Hautarzt* 1982; 33: 214-217

Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, Clark RV and McKinlay JB. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4241-4247

Arnold WP, Pennings BJ and van de Kerkhof PC. The induction of epidermal ornithine decarboxylase following UV-B irradiation is inhibited by estriol. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 92-93

Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, Jasulaitis D, Leupold M, Audring H, Volk HD and Docke WD. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J Clin Invest* 1998; 101: 783-794

Ashcroft GS, Mills SJ, Lei K, Gibbons L, Jeong MJ, Taniguchi M, Burow M, Horan MA, Wahl SM and Nakayama T. Estrogen modulates cutaneous wound healing by downregulating macrophage migration inhibitory factor. *J Clin Invest* 2003; 111: 1309-1318

Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaelsson G, Evans J, Munro M, Veal C, Allen M, Leman J, David Burden A, Kirby B, Connolly M, Griffiths CE, Trembath RC, Kere J, Saarialho-Kere U and Barker JN. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 627-632

Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I and Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 147-151

Azfar RS and Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 416-422

Barker JN, Karabin GD, Stoof TJ, Sarma VJ, Dixit VM and Nickoloff BJ. Detection of interferon-gamma mRNA in psoriatic epidermis by polymerase chain reaction. *J Dermatol Sci* 1991; 2: 106-111

Barker JN, Sarma V, Mitra RS, Dixit VM and Nickoloff BJ. Marked synergism between tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in regulation of keratinocyte-derived adhesion molecules and chemotactic factors. *J Clin Invest* 1990; 85: 605-608

Barthold JS and Gonzalez R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol* 2003; 170: 2396-2401

Batycka-Baran A, Maj J, Wolf R and Szepietowski JC. The new insight into the role of antimicrobial proteins-alarmins in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 628289

Bentvelsen FM, McPhaul MJ, Wilson JD and George FW. The androgen receptor of the urogenital tract of the fetal rat is regulated by androgen. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 105: 21-26

Bernhard JD. Clinical differences in juvenile vs adult-onset psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 501-502

Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, Wang PY, Nielson C, Wu F, Tajar A, Labrie F, Vesper H, Zhang A, Ulloor J, Singh R, D'Agostino R and Vasani RS. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2430-2439

Bhasin S and Wu F. Making a diagnosis of androgen deficiency in adult men: what to do until all the facts are in? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 529

Blouin K, Despres JP, Couillard C, Tremblay A, Prud'homme D, Bouchard C and Tchernof A. Contribution of age and declining androgen levels to features of the metabolic syndrome in men. *Metabolism* 2005; 54: 1034-1040

Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, Beschmann H, Ackermann H, Boehncke WH and Ochsendorf FR. Changes in the sex hormone profile of male patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis under systemic therapy: results of a prospective longitudinal pilot study. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 417-424

Boehncke WH and Schon MP. Interfering with leukocyte rolling-a promising therapeutic approach in inflammatory skin disorders? *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 49-52

Boehncke WH and Schon MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386: 983-994

Bove R. Autoimmune diseases and reproductive aging. *Clin Immunol* 2013; 149: 251-264

Bowcock AM and Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 699-711

Bowden DW, Rudock M, Ziegler J, Lehtinen AB, Xu J, Wagenknecht LE, Herrington D, Rich SS, Freedman BI, Carr JJ and Langefeld CD. Coincident linkage of type 2 diabetes, metabolic syndrome, and measures of cardiovascular disease in a genome scan of the diabetes heart study. *Diabetes* 2006; 55: 1985-1994

Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH and van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 189-207

Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL and Bhasin S. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1451-1457

Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Rottman J, Qin S, Ponath P, Andrew DP, Warnke R, Ruffing N, Kassam N, Wu L and Butcher EC. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. *Nature* 1999; 400: 776-780

Capon F, Novelli G, Semprini S, Clementi M, Nudo M, Vultaggio P, Mazzanti C, Gobello T, Botta A, Fabrizi G and Dallapiccola B. Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: genome scan and evidence for a new locus on chromosome 1. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 32-35

Cemil BC, Cengiz FP, Atas H, Ozturk G and Canpolat F. Sex hormones in male psoriasis patients and their correlation with the Psoriasis Area and Severity Index. *J Dermatol* 2015; 42: 500-503

Chamian F and Krueger JG. Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 331-337

Chandran V and Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun* 2010; 34: J314-321

Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-320

Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 529-534

Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J and Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008; 216: 152-155

Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE and Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001; 108: 1875-1881

Cooper CS, Perry PJ, Sparks AE, MacIndoe JH, Yates WR and Williams RD. Effect of exogenous testosterone on prostate volume, serum and semen prostate specific antigen levels in healthy young men. *J Urol* 1998; 159: 441-443

Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, Lenzi A, Forti G, Mannucci E and Maggi M. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med* 2011; 8: 272-283

Corona G, Vignozzi L, Sforza A and Maggi M. Risks and benefits of late onset hypogonadism treatment: an expert opinion. *World J Mens Health* 2013; 31: 103-125

Crawford ED, Barqawi AB, O'Donnell C and Morgentaler A. The association of time of day and serum testosterone concentration in a large screening population. *BJU Int* 2007; 100: 509-513

Creamer D, Allen MH, Groves RW and Barker JN. Circulating vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in erythroderma. *Lancet* 1996; 348: 1101

Crow JM. Psoriasis uncovered. *Nature* 2012; 492: S50-51

Cumming DC, Quigley ME and Yen SS. Acute suppression of circulating testosterone levels by cortisol in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 671-673

Cunningham GR. Testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3: 260-267

Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Intra E and Accardo S. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1-5

Cutolo M, Sulli A, Giusti M, Barone A, Serio B and Accardo S. Increase in serum 5 alpha-androstane-3 alpha,17 beta-diol glucuronide as a possible marker of the androgen-mediated immunosuppressive activity exerted by cyclosporin A: preliminary results. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 350-351

D'Agostino P, Milano S, Barbera C, Di Bella G, La Rosa M, Ferlazzo V, Farruggio R, Miceli DM, Miele M, Castagnetta L and Cillari E. Sex hormones modulate inflammatory mediators produced by macrophages. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 426-429

Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 2002; 3: 377-384

Day MS, Nam D, Goodman S, Su EP and Figgie M. Psoriatic arthritis. *J Am Acad Orthop Surg* 2012; 20: 28-37

de Ronde W and de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 93

Deeks ED. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs* 2015; 75: 1393-1403

Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW, Berse B and Dvorak HF. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994; 180: 1141-1146

Dohle GR, Arver S, Cettocchi C, Kliesch S, Punab M and de Ronde W. Guidelines on Male Hypogonadism. *European Association of Urology* 2012 2012: 28

Eckel RH, Grundy SM and Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428

Elder JT, Fisher GJ, Lindquist PB, Bennett GL, Pittelkow MR, Coffey RJ, Jr., Ellingsworth L, Derynck R and Voorhees JJ. Overexpression of transforming growth factor alpha in psoriatic epidermis. *Science* 1989; 243: 811-814

Enlund F, Samuelsson L, Enerback C, Inerot A, Wahlstrom J, Yhr M, Torinsson A, Riley J, Swanbeck G and Martinsson T. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 783-790

Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report* 2009: 1-7

Farber EM and Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 1974; 148: 1-18

Ferrandiz C, Pujol RM, Garcia-Patos V, Bordas X and Smandia JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 867-873

Ganesan K, Balachandran C, Manohar BM and Puvanakrishnan R. Comparative studies on the interplay of testosterone, estrogen and progesterone in collagen induced arthritis in rats. *Bone* 2008; 43: 758-765

Ganesan K, Selvam R, Abhirami R, Raju KV, Manohar BM and Puvanakrishnan R. Gender differences and protective effects of testosterone in collagen induced arthritis in rats. *Rheumatol Int* 2008; 28: 345-353

Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ and Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2194-2201

Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W, van der Zee R, Biedermann T, Prinz J, Mack M, Mrowietz U, Christophers E, Schlondorff D, Plewig G, Sander CA and Rocken M. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med* 2003; 9: 40-46

Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A and Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73

Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO and Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii14-17

Goebeler M, Toksoy A, Spandau U, Engelhardt E, Brocker EB and Gillitzer R. The C-X-C chemokine Mig is highly expressed in the papillae of psoriatic lesions. *J Pathol* 1998; 184: 89-95

Gohil BC, Rosenblum LA, Coplan JD and Kral JG. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and the metabolic syndrome X of obesity. *CNS Spectr* 2001; 6: 581-586, 589

Green AC. Australian Aborigines and psoriasis. *Australas J Dermatol* 1984; 25: 18-24

Griffiths CE and Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-271

Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP and Fry L. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007; 156: 258-262

Griffiths CE, Voorhees JJ and Nickoloff BJ. Characterization of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflamed skin: modulation by recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 617-629

Gruber F, Kastelan M and Brajac I. Psoriasis treatment--yesterday, today, and tomorrow. *Acta Dermatovenerol Croat* 2004; 12: 30-34

Gupta MA and Gupta AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997; 36: 259-262

Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Bolona ER, Sideras K, Uruga MV, Erwin PJ and Montori VM. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 29-39

Haffner SM, Valdez RA, Stern MP and Katz MS. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 643-649

Henseler T and Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-456

Henseler T and Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982-986

Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R and Bouwes Bavinck JN. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 363-369

Hoffmann R, Schieferstein G, Schunter F and Jenss H. Re: Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 787-788

Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, Yancopoulos GD and Wiegand SJ. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 1999; 284: 1994-1998

Homey B, Alenius H, Muller A, Soto H, Bowman EP, Yuan W, McEvoy L, Lauerma AI, Assmann T, Bunemann E, Lehto M, Wolff H, Yen D, Marxhausen H, To W, Sedgwick J, Ruzicka T, Lehmann P and Zlotnik A. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med* 2002; 8: 157-165

Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009; 2: 231-237

Hutchinson PE, Marks R and White J. The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 microg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis: a comparison with short-contact dithranol. *Dermatology* 2000; 201: 139-145

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR and Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689

Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T and Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1213-1218

Jimenez-Balderas FJ, Tapia-Serrano R, Fonseca ME, Arellano J, Beltran A, Yanez P, Camargo-Coronel A and Fraga A. High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. *Arthritis Res* 2001; 3: 362-367

Johansen Taber KA, Morisy LR, Osbahr AJ, 3rd and Dickinson BD. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management. *Oncol Rep* 2010; 24: 1115-1120

John AP, Koloth R, Dragovic M and Lim SC. Prevalence of metabolic syndrome among Australians with severe mental illness. *Med J Aust* 2009; 190: 176-179

Johnson MA and Armstrong AW. Clinical and histologic diagnostic guidelines for psoriasis: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 44: 166-172

Johnson TM, Duvic M, Rapini RP and Rios A. AIDS exacerbates psoriasis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1415

Julius S, Majahalme S and Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 310S-316S

Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C and European Association of Urology Working Group on Male I. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012; 62: 324-332

Kahlenberg JM and Kaplan MJ. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J Immunol* 2013; 191: 4895-4901

Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS and Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007; 30: 911-917

Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS and Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 239-250

Kragballe K. Calcipotriol for psoriasis. *Lancet* 1991; 337: 1229-1230

Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1-23; quiz 23-26

Kumar P, Kumar N, Thakur DS and Patidar A. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *J Adv Pharm Technol Res* 2010; 1: 297-301

Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ and McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 843-850

Kupper TS. Immunologic targets in psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1987-1990

Kuroda K, Sapadin A, Shoji T, Fleischmajer R and Lebwohl M. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 713-720

Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S and New M. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 241-248

Langley RG and Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 563-569

Lavaroni G, Kokelj F, Pauluzzi P and Trevisan G. The nails in psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol Suppl* 1994; 186: 113

Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197-1204

Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A and Tacrolimus Ointment Study G. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 723-730

Lee FI, Bellary SV and Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 962-963

Lee YA, Ruschendorf F, Windemuth C, Schmitt-Egenolf M, Stadelmann A, Nurnberg G, Stander M, Wienker TF, Reis A and Traupe H. Genomewide scan in german families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1020-1024

Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B and Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995; 95: 158-166

Ley K. Functions of selectins. *Results Probl Cell Differ* 2001; 33: 177-200

Li ZG, Danis VA and Brooks PM. Effect of gonadal steroids on the production of IL-1 and IL-6 by blood mononuclear cells in vitro. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 157-162

Lindgard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986; 172: 298-304

Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B, Christensen OB, Andersson T, Torngren M, Molin L and et al. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet* 1991; 338: 91-93

Liva SM and Voskuhl RR. Testosterone acts directly on CD4+ T lymphocytes to increase IL-10 production. *J Immunol* 2001; 167: 2060-2067

Lomholt G. Prevalence of Skin Diseases in a Population; a Census Study from the Faroe Islands. *Dan Med Bull* 1964; 11: 1-7

Lowes MA, Bowcock AM and Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-873

Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, Christ G, Hatzichristou D, Hirsch M, Kimoto Y, Lewis R, McKenna K, MacMahon C, Morales A, Mulcahy J, Padma-Nathan H, Pryor J, de Tejada IS, Shabsigh R and Wagner G. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004; 1: 6-23

Markham T, Mathews C, Rogers S, Mullan R, Bresnihan B, Fitzgerald O, Veale DJ and Fearon U. Downregulation of the inhibitor of apoptosis protein survivin in keratinocytes and endothelial cells in psoriasis skin following infliximab therapy. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1191-1196

Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, Veltri RW, Makarov DV, Partin AW, Bostwick DG, Macairan ML and Nelson PS. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2351-2361

Martin BA, Chalmers RJ and Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol* 1996; 132: 717-718

Mason J, Mason AR and Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146: 351-364

Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S and Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33

Matthews D, Fry L, Powles A, Weber J, McCarthy M, Fisher E, Davies K and Williamson R. Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. *Nat Genet* 1996; 14: 231-233

McDonald CJ and Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978; 99: 469-475

McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA and Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J* 2005; 19: 1012-1014

McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewe R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpofo S and Group FS. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1137-1146

Melski JW, Bernhard JD and Stern RS. The Koebner (isomorphic) response in psoriasis. Associations with early age at onset and multiple previous therapies. *Arch Dermatol* 1983; 119: 655-659

Menter A and Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 272-284

Michel G, Mirmohammadsadeh A, Olasz E, Jarzebska-Deussen B, Muschen A, Kemeny L, Abts HF and Ruzicka T. Demonstration and functional analysis of IL-10 receptors in human epidermal cells: decreased expression in psoriatic skin, down-modulation by IL-8, and up-regulation by an antipsoriatic glucocorticosteroid in normal cultured keratinocytes. *J Immunol* 1997; 159: 6291-6297

Moebus S, Hanisch J, Bramlage P, Losch C, Hauner H, Wasem J and Jockel KH. Regional differences in the prevalence of the metabolic syndrome in primary care practices in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 207-213

Moebus S, Hanisch JU, Neuhauser M, Aidelsburger P, Wasem J and Jockel KH. Assessing the prevalence of the Metabolic Syndrome according to NCEP ATP III in Germany: feasibility and quality aspects of a two step approach in 1550 randomly selected primary health care practices. *Ger Med Sci* 2006; 4: Doc07

Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol* 2009; 181: 972-979

Mowad CM, Margolis DJ, Halpern AC, Suri B, Synnestvedt M and Guzzo CA. Hormonal influences on women with psoriasis. *Cutis* 1998; 61: 257-260

Mrowietz U, Christophers E and Altmeyer P. Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: scientific background and guidelines for therapeutic use. The German Fumaric Acid Ester Consensus Conference. *Br J Dermatol* 1999; 141: 424-429

Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A and McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762-769

Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM and Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol* 2005; 141: 601-606

Murphy JE, Robert C and Kupper TS. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 602-608

Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, Gudjonsson JE, Li Y, Tejasvi T, Feng BJ, Ruether A, Schreiber S, Weichenthal M, Gladman D, Rahman P, Schrodi SJ, Prahalad S, Guthery SL, Fischer J, Liao W, Kwok PY, Menter A, Lathrop GM, Wise CA, Begovich AB, Voorhees JJ, Elder JT, Krueger GG, Bowcock AM, Abecasis GR and Collaborative Association Study of P. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009; 41: 199-204

Naldi L and Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005; 152: 597-615

Naldi L, Parazzini F, Brevi A, Peserico A, Veller Fornasa C, Grosso G, Rossi E, Marinaro P, Polenghi MM, Finzi A and et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 212-217

Nast A, Kopp IB, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, Kreiselmaier I, Mohr J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Orzechowski HD, Prinz J, Reich K, Rosenbach T, Rosumeck S, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Streit V, Weberschock T, Rzany B, Deutsche Dermatologische G and Berufsverband Deutscher D. Evidence-based S3 guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5 Suppl 3: 1-119

Nestle FO, Kaplan DH and Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496-509

Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 273-274

Neuner P, Urbanski A, Trautinger F, Moller A, Kirnbauer R, Kapp A, Schopf E, Schwarz T and Luger TA. Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 27-33

Nickoloff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 871-884

Nielsen NH and Menne T. Allergic contact dermatitis caused by zinc pyrithione associated with pustular psoriasis. *Am J Contact Dermat* 1997; 8: 170-171

Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, Weidner W and Wu FC. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006; 27: 135-137

Olsen NJ and Kovacs WJ. Case report: testosterone treatment of systemic lupus erythematosus in a patient with Klinefelter's syndrome. *Am J Med Sci* 1995; 310: 158-160

Orfanos CE, Adler YD and Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res* 2000; 54: 251-258

Padmanabhan S, Tripathi DN, Vikram A, Ramarao P and Jena GB. Methotrexate-induced cytotoxicity and genotoxicity in germ cells of mice: intervention of folic and folinic acid. *Mutat Res* 2009; 673: 43-52

Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, Hu C, Stevens RM, Day RM, Gordon KB, Korman NJ and Griffiths CE. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial. *Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis*. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 37-49

Parker A, Meyer J, Lewitzky S, Rennich JS, Chan G, Thomas JD, Orho-Melander M, Lehtovirta M, Forsblom C, Hyrkko A, Carlsson M, Lindgren C and Groop LC. A gene conferring susceptibility to type 2 diabetes in conjunction with obesity is located on chromosome 18p11. *Diabetes* 2001; 50: 675-680

Pennell LM, Galligan CL and Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun* 2012; 38: J282-291

Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ and American Association of Clinical E. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update. *Endocr Pract* 2002; 8: 440-456

Raychaudhuri SP and Raychaudhuri SK. Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis. *Prog Brain Res* 2004; 146: 433-437

Reich K and Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 566-574

Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE and investigators Es. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367-1374

Rey RA and Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 221-238

Robinson B and Cutolo M. Should dehydroepiandrosterone replacement therapy be provided with glucocorticoids? *Rheumatology* 1999; 38: 488-495

Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M and Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 675-685

Saad F, Gooren L, Haider A and Yassin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl* 2007; 53: 353-357

Salam R, Kshetrimayum AS and Keisam R. Testosterone and metabolic syndrome: The link. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 Suppl 1: S12-19

Salim A, Tan E, Ilchyshyn A and Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1169-1174

Sandhu K, Kaur I, Kumar B and Saraswat A. Efficacy and safety of cyclosporine versus methotrexate in severe psoriasis: a study from north India. *J Dermatol* 2003; 30: 458-463

Sankowski AJ, Lebkowska UM, Cwikla J, Walecka I and Walecki J. Psoriatic arthritis. *Pol J Radiol* 2013; 78: 7-17

Santini MP, Talora C, Seki T, Bolgan L and Dotto GP. Cross talk among calcineurin, Sp1/Sp3, and NFAT in control of p21 expression in keratinocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 9575-9580

Schon MP and Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1899-1912

Schon MP and Ruzicka T. Psoriasis: the plot thickens. *Nat Immunol* 2001; 2: 91

Schons KR, Knob CF, Murussi N, Beber AA, Neumaier W and Monticielo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 312-317

Schwarz W, Schell H and Hornstein OP. Testosterone serum levels in male psoriatics. *Arch Dermatol Res* 1981; 270: 377-379

Seftel A. Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis. *Int J Impot Res* 2006; 18: 223-228

Seftel AD. Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism. *Int J Impot Res* 2006; 18: 115-120

Sehgal VN, Verma P, Sharma S, Srivastava G, Aggarwal AK, Rasool F and Chatterjee K. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatol* 2011; 50: 1195-1211

Sheehan NJ. The ramifications of HLA-B27. *J R Soc Med* 2004; 97: 10-14

Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, Skobowiat C, Zmijewski M, Li W, Janjetovic Z, Postlethwaite A, Zouboulis CC and Tuckey RC. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 137: 107-123

Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD and British Association of D. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-497

Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E and Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321-328

Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, Ansel JC, Schmelz M and Luger T. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1479-1488

Steinmetz A. Long-standing therapy of the metabolic syndrome in diabetics after coronary artery bypass surgery. *Clin Res Cardiol* 2006; 95 Suppl 1: i110-116

Stern RS and Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen and UV-A radiation. A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1582-1585

Sulli A, Pizzorni C, Scotto-Busato R, Accardo S and Cutolo M. Androgenizing effects of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 391-396

Sun YT, Irby DC, Robertson DM and de Kretser DM. The effects of exogenously administered testosterone on spermatogenesis in intact and hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1989; 125: 1000-1010

Suomela S, Elomaa O, Asumalahti K, Kariniemi AL, Karvonen SL, Peltonen J, Kere J and Saarialho-Kere U. HCR, a candidate gene for psoriasis, is expressed differently in psoriasis and other hyperproliferative skin disorders and is downregulated by interferon-gamma in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1360-1364

Tan RS and Salazar JA. Risks of testosterone replacement therapy in ageing men. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 599-606

Tengstrand B, Ahlmen M and Hafstrom I. The influence of sex on rheumatoid arthritis: a prospective study of onset and outcome after 2 years. *J Rheumatol* 2004; 31: 214-222

Tiala I, Wakkinen J, Suomela S, Puolakkainen P, Tammi R, Forsberg S, Rollman O, Kainu K, Rozell B, Kere J, Saarialho-Kere U and Elomaa O. The PSORS1 locus gene CCHCR1 affects keratinocyte proliferation in transgenic mice. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1043-1051

Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, Fernandez-Vina MA, Young M, Lory D, Morris L, Wuepper KD, Stastny P, Menter A and et al. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science* 1994; 264: 1141-1145

Tonel G, Conrad C, Laggner U, Di Meglio P, Gryns K, McClanahan TK, Blumenschein WM, Qin JZ, Xin H, Oldham E, Kastelein R, Nickoloff BJ and Nestle FO. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. *J Immunol* 2010; 185: 5688-5691

Tong PC, Ho CS, Yeung VT, Ng MC, So WY, Ozaki R, Ko GT, Ma RC, Poon E, Chan NN, Lam CW and Chan JC. Association of testosterone, insulin-like growth factor-I, and C-reactive protein with metabolic syndrome in Chinese middle-aged men with a family history of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6418-6423

Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, Browne J, Barber R, Terwilliger J, Lathrop GM and Barker JN. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 813-820

Turner RJ, Walshaw D, Diffey BL and Farr PM. A controlled study of ultraviolet A sunbed treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 957-963

Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D and Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 29-35

Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Powles A and Fry L. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol Today* 1995; 16: 145-149

Van Voorhees AS and Fried R. Depression and quality of life in psoriasis. *Postgrad Med* 2009; 121: 154-161

Veal CD, Clough RL, Barber RC, Mason S, Tillman D, Ferry B, Jones AB, Ameen M, Balendran N, Powis SH, Burden AD, Barker JN and Trembath RC. Identification of a

novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. *J Med Genet* 2001; 38: 7-13

Vermeulen A, Verdonck L and Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-3672

Vettor R, Milan G, Rossato M and Federspil G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 2: 3-10

Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ and Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190: 1-9

Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W and Wu FC. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 2009; 21: 1-8

Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, Duvic M, Friedman DJ, Jegasothy BV, Jorizzo JL, Shmunes E, Tschen EH, Lew-Kaya DA, Lue JC, Sefton J, Gibson JR and Chandraratna RA. Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 85-92

Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, Worthington J, Griffiths CE, Mathew CG, Barker JN, Capon F and Trembath RC. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet* 2008; 45: 114-116

Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han TS, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D, Labrie F, Huhtaniemi IT and Group E. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123-135

Yates VM, Watkinson G and Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1982; 106: 323-330

Zimmet P, Alberti KG and Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787

Zimmet P, Shaw J and Alberti KG. Preventing Type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med* 2003; 20: 693-702