



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Nichtgenomische Effekte von Glucocorticoiden**  
**Humanpharmakologische Untersuchung an Patienten mit**  
**saisonalen Rhinitis allergica**

Autor: Armin Schultz  
Institut / Klinik: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und  
Toxikologie  
Doktorvater: Prof. Dr. M. Wehling

Mit dem Ziel, schnelle nichtgenomische Effekte von intravenös verabreichtem Methylprednisolon (400 mg) oder Betamethason (60 mg) nachzuweisen, wurde eine randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde dreifach Crossover-Studie bei Probanden mit allergischer Rhinitis durchgeführt.

In die Studie waren 24 Probanden mit anamnestisch gesicherter allergischer Rhinitis eingeschlossen (sechs weibliche, 18 männliche, Durchschnittsalter 26 Jahre). Weitere Voraussetzungen für die Aufnahme waren u.a. Symptombefreiheit sowie eine entsprechende Reaktion auf die spezifische Antigenexposition. Die praktische Durchführung der Studie fand in der allergenarmen Jahreszeit statt. Fünf Minuten vor der intravenösen Gabe von Methylprednisolon, Betamethason oder Placebo erfolgte die intranasale Allergenprovokation mit Pollensuspension. Direkt vor der Allergenapplikation und 10, 20, 60, 150 und 240 Minuten nach Verabreichung der Prüfmedikation wurde mittels anteriorer Rhinomanometrie der nasale Luftstrom gemessen und die subjektiven Symptome nasale Obstruktion, Rhinorrhoe und nasaler Juckreiz auf einer standardisierten visuellen Analogskala erfasst.

Der nasale Juckreiz besserte sich durch beide Glucocorticoide innerhalb kurzer Zeit. Die auf der visuellen Analogskala ermittelten Werte waren unter Betamethason nach zehn Minuten um 37,4% gegenüber Placebo reduziert ( $p < 0,05$ ), unter Methylprednisolon betrug die Reduktion 18%, erreichte aber keine statistische Signifikanz ( $p = 0,07$ ). Diese schnellen Glucocorticoideffekte konnten bei der nasalen Obstruktion und bei der Rhinorrhoe nicht nachgewiesen werden. Auch beim nasalen Luftstrom als objektivem Parameter wurden keine schnellen Effekte gemessen.

Die klassischen Glucocorticoidwirkungen traten erwartungsgemäß sowohl unter Betamethason als auch unter Methylprednisolon ein und zeigten gegenüber Placebo statistische Signifikanz. Beim nasalen Luftstrom ließ sich in beiden Medikamentengruppen eine statistisch signifikante Verbesserung erstmalig nach 150 Minuten beobachten. Im Vergleich zu Placebo lagen die Werte unter Methylprednisolon um 21% und unter Betamethason um 19% höher ( $p < 0,05$  für beide Werte). Nach 240 Minuten sind die Steigerungen beinahe unverändert (19% und 20%,  $p < 0,05$  für beide Werte). Analog zum nasalen Luftstrom ließ sich auch bei der nasalen Obstruktion eine deutliche Verbesserung nach 150 und 240 Minuten feststellen. Unter Betamethason reduzierte sich die Obstruktion um 56% bzw. um 59% ( $p < 0,05$  für beide Werte), unter Methylprednisolon um 25% bzw. um 30%, die Werte erreichten hier jedoch keine statistische Signifikanz.

Zusammengefasst wurden in der vorliegenden Studie zum ersten Mal *in vivo* beim Menschen schnelle Glucocorticoideffekte nachgewiesen. Die statistisch signifikante Abnahme des nasalen Juckreizes bereits nach zehn Minuten deutet sehr stark auf nichtgenomische Wirkungsmechanismen hin.

Die Wirkungsstärken der eingesetzten Glucocorticoide folgen nicht der Hierarchie, die in der Literatur für unspezifische nichtgenomische Glucocorticoideffekte beschrieben ist und die sich stark von der Wirkstärke-Hierarchie der klassischen Effekte unterscheidet. Die nichtgenomische Hierarchie gründet sich auf Daten, die aus Experimenten mit Ratten-Thymozyten stammen. Möglicherweise sind diese *in-vitro*-Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die *in-vivo*-Situation beim Menschen übertragbar. Die Diskrepanz könnte aber auch Bestätigung dafür sein, dass es sich bei den beobachteten schnellen Effekten auf den nasalen Juckreiz tatsächlich um spezifische nichtgenomische Mechanismen handelt, und dass diese offensichtlich einer anderen Wirkstärke-Hierarchie unterliegen als die unspezifischen.

Abschließend ist zu erwähnen, dass unter Betamethason statistisch hoch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse auftraten (52% der Ereignisse) als unter Methylprednisolon (34%) oder unter Placebo (13%). Diese Erkenntnis kann beim therapeutischen Einsatz der beiden Glucocorticoide berücksichtigt werden.