

Aus der Augenklinik am Wittenbergplatz, Berlin

DISSERTATION

Veränderungen der Hornhautbiomechanik bei Patienten mit
systemischem Lupus erythematoses

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eileen Riedel

aus Bautzen

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhalt

Zusammenfassung.....	5
Abstract	6
1. Einleitung	7
1.1 Systemischer Lupus erythematodes (SLE).....	7
1.1.1 Definition, Epidemiologie, Sozioökonomie.....	7
1.1.2 Pathogenese	8
1.1.3 Krankheitsbild und Diagnose	11
1.1.4 Antikörper und Laborparameter	13
1.1.5 Prognose	15
1.1.6 Therapie.....	15
1.1.7 Augenbeteiligungen	17
1.2 Aufbau des Auges.....	19
1.3 Funktion, Aufbau und Biomechanik der Hornhaut	24
1.4 Problemstellung	25
2. Studiensetting und Methoden.....	26
2.1 Planung	26
2.1.1 Aufbau der Studie.....	26
2.1.2 Votum der Ethikkommission	26
2.1.3 Einschlusskriterien	26
2.1.4 Ausschlusskriterien	26
2.1.5 Kontrollgruppe	27
2.2 Teilnehmerrekrutierung	27
2.3 Ablauf der Untersuchung.....	28
2.4 Untersuchungsmethoden	28
2.4.1 Ocular Response Analyzer (ORA).....	28

2.4.2	Pentacam	31
2.4.3	Autorefraktometer	33
2.4.4	IOL-Master.....	33
2.4.5	Visusbestimmung und subjektive Refraktion	34
2.4.6	Spaltlampenuntersuchung inklusive Augeninnendruck-Messung nach Goldmann	35
2.5	Auswertung.....	37
3.	Ergebnisse	39
3.1	Vergleich Patienten- und Kontrollgruppe.....	39
3.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung.....	39
3.2	Krankheitsspezifische Charakteristika	40
3.3	Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchung.....	42
3.4	Ergebnisse der Druckmessung nach Goldmann	46
3.5	Ergebnisse der ORA-Messung	47
3.6	Ergebnisse der Pentacam-Messung	49
4.	Diskussion	50
4.1	Diskussion der Studienziele und -planung	50
4.1.1	Diskussion der Studienhypothese.....	50
4.1.2	Diskussion der Einschlusskriterien	51
4.1.3	Diskussion der Ausschlusskriterien	52
4.1.4	Untersuchung mit dem ORA.....	52
4.1.5	Weitere Einflussgrößen	53
4.2	Diskussion der Untersuchungsmethode.....	54
4.3	Interpretation der anatomisch-ophthalmologischen Befunde.....	54
4.4	Interpretation der ORA-Messergebnisse	55
4.5	Vergleich mit anderen Studien	57
4.6	Fazit	59

Abkürzungsverzeichnis	60
Abbildungsverzeichnis	61
Quellenverzeichnis	63
Eidesstattliche Versicherung	72
Lebenslauf	73
Danksagung	75

Zusammenfassung

Studieninhalt und Methoden: Lupus erythematoses ist eine Autoimmunerkrankung, die alle Organsysteme befallen kann, darunter auch das Auge. In dieser interdisziplinären Studie wurden 15 Patienten mit ANA-positivem systemischem Lupus erythematoses und 30 gesunde Kontrollen vor allem hinsichtlich einer Veränderung der Hornhautbiomechanik untersucht. Dazu wurde der Ocular Response Analyzer (ORA) genutzt, der neben zwei verschiedenen Augeninnendruckwerten auch zwei neue Parameter – die corneale Hysterese und den cornealen Resistenzfaktor ausgibt.

Untersuchungsziel: Es wurde untersucht, inwiefern Veränderungen der Hornhautbiomechanik bei mitteleuropäischen SLE-Patienten gefunden werden können und ob bzw. inwieweit sich diese von den Ergebnissen einer bereits veröffentlichten türkischen Studie unterscheiden. Wichtig ist weiterhin zu wissen, ob sich daraus Konsequenzen für den klinischen Alltag und die Patienten ergeben.

Ergebnisse: Mit dem ORA konnte gezeigt werden, dass signifikante Unterschiede hinsichtlich drei der vier gemessenen Parameter bestehen. Die Patientengruppe zeigte im Vergleich zu den Kontrollen signifikant höhere Augeninnendruckwerte, sowohl beim Hornhautdicke-unabhängigen IOP_{cc} , als auch beim Goldmann-ähnlichen IOP_g , was auch durch die Messung nach Goldmann bestätigt werden konnte. Darüber hinaus wiesen die Patienten signifikant geringere Werte für die Corneale Hysterese auf, was impliziert, dass die viskösen Widerstände innerhalb der Hornhaut der SLE-Patienten vermindert sind.

Schlussfolgerung: Die Biomechanik der Hornhaut und der Augeninnendruck sind bei SLE-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen verändert. Ob diese Unterschiede tatsächlich im pathogenetischen Zusammenhang zum Lupus erythematoses stehen oder ob sie durch Medikation oder Folgeerkrankungen beeinflusst sind, bedarf weiterer Klärung.

Schlagwörter: Systemischer Lupus erythematoses – Ocular Response Analyzer – Pentacam - Hornhautbiomechanik – Augenbeteiligung – Sicca-Syndrom

Abstract

Subject and Methods: Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune disease able to effect all organ systems – including the eye. In this study 15 ANA-positive patients suffering from SLE were compared to 30 healthy controls mainly searching for changes in biomechanical properties of the cornea. Therefore examination was performed using the Ocular Response Analyzer (ORA) which despite of measuring two different types of intraocular pressure calculates two new parameters – corneal hysteresis and corneal resistance factor.

Aim of the study: The intention was to show whether there are changes in corneal biomechanics in Caucasian SLE-patients or if and to what extend the results differ from an already published study settled in Turkey. Furthermore it was important to know if the results lead to consequences for clinical practice and/or for the SLE-patients.

Results: Using the ORA it could be shown that there are significant differences in three of the four measured parameters. SLE-patients had significantly higher values of intraocular pressure – both concerning the cornea compensated IOP_{cc} and the goldmann-related IOP_{gat} . This was confirmed using Goldmann tonometry. Furthermore patients had a significantly lower corneal hysteresis which implicates decreased viscous resistance of the cornea.

Conclusion: Corneal biomechanics and intraocular pressure differ among SLE-patients and healthy controls. If these differences are pathogenetically connected to lupus erythematosus or result from medication or sequelae needs further research.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus – Ocular Response Analyzer – Pentacam – Corneal properties – Corneal biomechanics – Ocular manifestation – Sicca syndrome

1. Einleitung

1.1 Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

1.1.1 Definition, Epidemiologie, Sozioökonomie

Der Systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronische Erkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis, die das Bindegewebe betrifft, die verschiedenen Organsysteme befällt und durch einen schubweise wiederkehrenden Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist [1]. Es handelt sich um eine typische Autoimmunerkrankung, die dadurch gekennzeichnet sind, dass Antikörper gegen körpereigene Strukturen gebildet werden und sich der Organismus damit selbst angreift und schädigt.

Die höchste Erkrankungsprävalenz findet sich in Italien, Spanien, Martinique und den Afrikanischen Staaten (z.B. Kuba) [2]. Die Prävalenz, das heißt die Gesamtanzahl der Erkrankten liegt bei europäischen Frauen etwas unter 1:1000, hingegen bei den Männern bei 1:10000 [3]. Generell sind Frauen deutlich häufiger von dieser Erkrankung betroffen als Männer oder Kinder [4]. Etwa 90% der Patienten sind weiblich, wobei das Erkrankungsalter meist zwischen dem 18. und 40. Lebensjahr liegt [5]. Ein Krankheitsbeginn vor der ersten Regelblutung und nach den Wechseljahren ist hingegen untypisch [6].

Genetische Faktoren scheinen ein sicherer Bestandteil der Pathogenese zu sein, denn die Wahrscheinlichkeit, dass bei Zwillingen beide Personen betroffen sind, liegt bei 25% (eineiig), bzw. 2% (zweieiig) [7].

Wie die meisten chronischen Erkrankungen stellen auch beim SLE die Arbeitsunfähigkeit (es sind gerade Frauen im frühen Arbeitsalter betroffen), längere Krankenhausaufenthalte und Behandlungskosten in Form von Medikamenten einen nicht zu unterschätzenden sozioökonomischen Faktor dar. Huscher et al. verglichen in ihrer Studie indirekte und direkte Kosten verschiedener Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises in Deutschland. Von dem untersuchten Patientenkollektiv (n=844) erhielten 27% eine Berufsunfähigkeitsrente, 30% waren krankgeschrieben. Die direkten Kosten, darunter Arztbesuche, Medikamente, Krankenhausbehandlungen, Zuzahlungen und Physiotherapie beliefen sich auf 3191€ jährlich pro Patient, wobei die Krankenhausbehandlungen den größten Posten darstellten. Die indirekten Kosten, wie zum Beispiel durch Verdienstausschlag, Krankengeld oder Rentenzahlung, lagen bei 14411€. Das macht gesamte jährliche Kosten von 17602€ pro Patient. Damit verursacht der SLE hinter der rheumatoiden Arthritis (20374€) die zweithöchsten Kosten unter den untersuchten

rheumatologischen Erkrankungen [8]. Obwohl die Datenlage zum Teil schlecht ist, steht fest, dass SLE Patienten mehr Ressourcen verbrauchen als gesunde Bürger [9].

1.1.2 Pathogenese

Die fehlerhafte Regulation des Immunsystems auf verschiedenen Ebenen führt zum Krankheitsbild des SLE – dem Prototyp einer Autoimmunerkrankung. Daran beteiligt ist die Interaktion spezifischer Immunmoleküle (Zytokine, Chemokine), Signalmoleküle und –rezeptoren [10, 11].

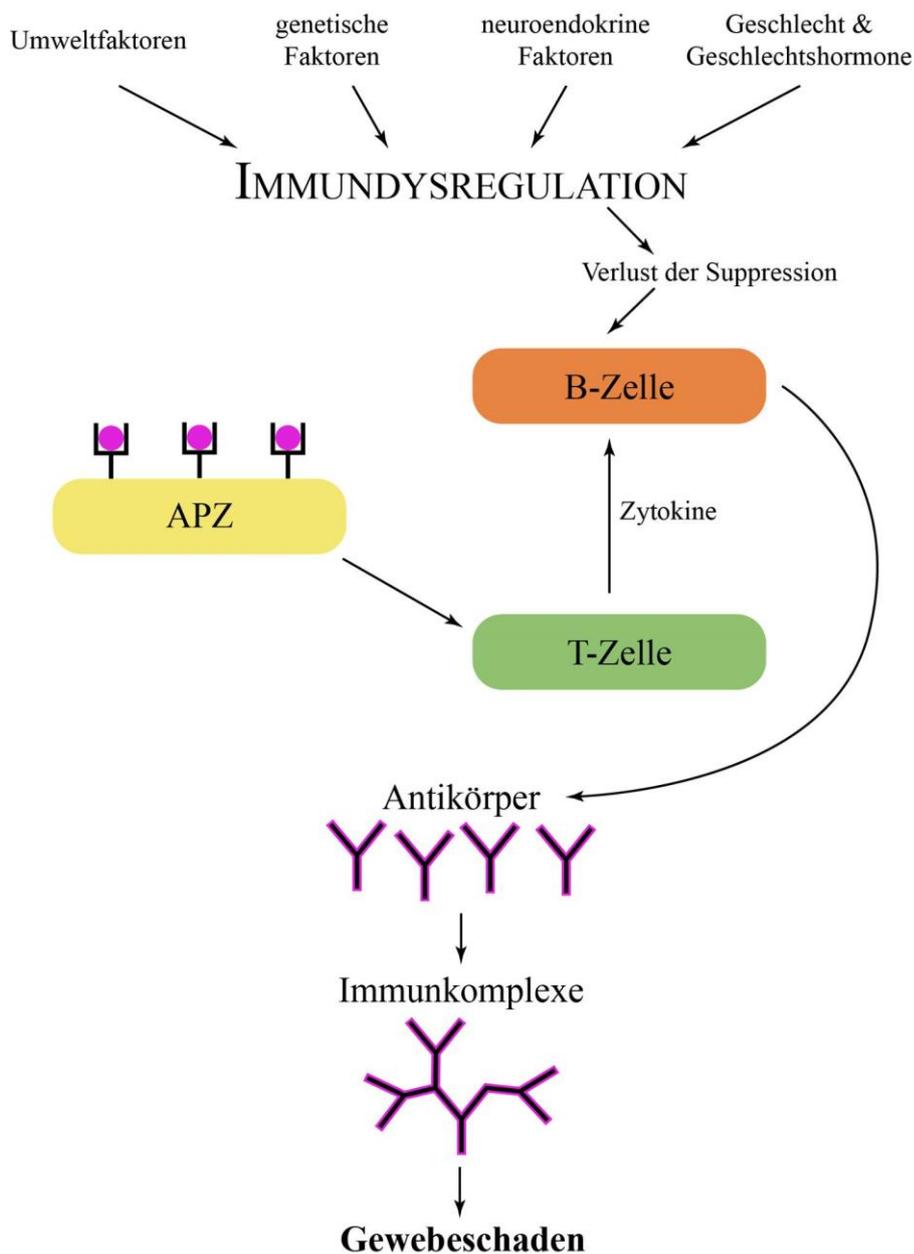


Abbildung 1 - Pathogenese des Lupus erythematodes (schematisch) – erstellt mit Adobe Illustrator CC

Es kommt zu einem Toleranzverlust gegenüber Strukturen des Zellkerns (nukleäre Antigene), sowie zur fehlregulierten Aktivierung von Immunzellen (B- und T-Lymphozyten) [12].

Eine große Untergruppe der Lymphozyten und damit der Abwehr stellen die T-Lymphozyten dar. Die Immunantwort durch T-Zellen ist bei SLE-Patienten gestört. Nach Exposition gegenüber dem Antigen werden naive CD4-positive T-Zellen zu Effektorzellen und produzieren Zytokine. Jedoch haben SLE-Patienten eine abnorme Zytokinproduktion, die dazu führt, dass ihre Effektorkapazität vermindert ist. Die Produktion von Interleukin-2, einem Signalstoff, der im Prozess der T-Zell-Aktivierung eine zentrale Rolle spielt, ist bei SLE-Patienten fehlerhaft. Dies ist wahrscheinlich für die verminderte Aktivität zytotoxischer Zellen, die fehlerhafte T-Zell-Aktivierung und den verminderten regulatorischen Zelltod verantwortlich [13]. Ebenfalls eine große Rolle spielt das Zytokin IL-17, das hauptsächlich von aktivierten T-Zellen produziert wird und dem normalerweise vor allem bei der Immunabwehr von Pilzen und Bakterien eine Bedeutung zukommt [14]. Im Blut von SLE-Patienten finden sich vermehrt CD4-positive und doppelt Rezeptor-negative T-Zellen, welche große Mengen IL-17 produzieren [15]. Die Werte für IL-17 sind dabei proportional zur Krankheitsaktivität [16, 17]. Der Botenstoff verstärkt den Entzündungsprozess durch Rekrutierung von Effektorzellen an den Ort der Entzündung. Im Zusammenwirken mit einem B-Zell-aktivierenden Faktor erhöht IL-17 die Überlebensdauer und das Wachstum von B-Zellen und deren Weiterentwicklung zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen [16].

Innerhalb der T-Helferzellen gibt es auch eine Untergruppe CD4-positiver T-Helferzellen. Sie sind in der B-Zone der Lymphknoten angesiedelt und produzieren IL-21. Die Hauptfunktion dieser Untergruppe der CD4-Helferzellen ist die Interaktion mit B-Zellen. Sie stimulieren die B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion und spielen eine Rolle in der Induktion der Hypermutation der reifenden B-Lymphozyten. Diese führt dazu, dass zufällige Mutationen in der DNA der Antikörpergene entstehen, was wiederum unter Umständen zu einer besseren Bindung der Antikörper an die Antigene führt. Die am stärksten bindenden Antikörper werden in der Folge über einen Selektionsprozess ausgewählt. Des Weiteren unterstützen die CD4-positiven Helferzellen den Klassenwechsel der B-Lymphozyten, der es ihnen ermöglicht ihren Antikörper-Isotyp zu wechseln. Denn im Laufe einer Immunreaktion werden unterschiedliche Antikörpertypen, wie zum Beispiel IgA, IgM oder IgG benötigt.

Bei Mäusen mit Lupus erythematoses sind CD4-positive T-Helferzellen und IL-21 essentiell für die Krankheitsentstehung [18].

Eine Untergruppe regulatorischer T-Zellen, die CD4-positiven FoxP3-positiven regulatorischen T-Zellen sind bei SLE-Patienten in ihrer Anzahl vermindert und in ihrer Funktion fehlerhaft [19]. Die Bedeutung dieser immunologischen Besonderheit des SLE ist aber im Moment noch ungeklärt.

Die zuvor erwähnte Gruppe der doppelt Rezeptor-negativen T-Zellen, also T-Zellen, die weder CD4-, noch CD8-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche exprimieren, machen in der Normalpopulation nur einen Anteil von etwa 5% der T-Zellen aus. Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses sind sie jedoch stark erhöht. Diese Zellen regen autoreaktive B-Zellen an, Autoantikörper gegen die im menschlichen Organismus vorkommende doppelsträngige DNS zu produzieren – so genannte doppelstrang-DNS- Antikörper (dsDNS-Antikörper) [15].

Die zweite große Gruppe der Abwehrzellen bilden die B-Lymphozyten. Auch diese sind Bestandteil der Pathogenese des SLE. Auffällig sind dabei vor allem die verminderte Anzahl und die Überaktivität der Zellen. Sie bilden Autoantikörper gegen lösliche und zellständige Proteine, aber vor allem gegen Antigene des Zellkerns – Anti-Nukleäre-Antikörper (ANA). Analysen bei sehr jungen SLE-Patienten haben gezeigt, dass die normale Toleranzentwicklung gegenüber körpereigenen Antigenen in der B-Zell-Entwicklung gestört ist [20].

Eine Bedeutung kommt auch den dendritischen Zellen zu – sie befinden sich in der inneren (Schleimhäute) oder äußeren (Haut) Oberfläche des Körpers und nehmen dort Antigene auf, die intrazellulär zerkleinert und schließlich an der Zelloberfläche präsentiert werden. Man bezeichnet sie deshalb auch als Antigenpräsentierende Zellen (APZ). Auch hier konnte in Studien eine Überstimulation und Überfunktion gezeigt werden [21]. Diese wird vermutlich hervorgerufen durch die im Blut von Patienten erhöht vorkommenden Stoffe wie Interferon- α , CD40-L, freie Nukleosome (welche die erste „Verpackungsstufe“ menschlicher DNA darstellen) und Komplexe aus DNS und Autoantikörpern [22-24].

Als Apoptose bezeichnet man den programmierten Zelltod, der entweder von außen (durch Immunzellen) oder von innen (nach Schädigung der Erbsubstanz der Zelle) angeregt wird. Normalerweise stellt das Vorhandensein von apoptotischen Zellen ein Zeichen von antientzündlicher Aktivität dar. Denn wenn Fragmente apoptotischer Zellen von dendritischen Zellen aufgenommen und präsentiert werden, führt dies zur Inaktivierung potentiell autoreaktiver T-Zellen [25]. Die Störung dieses Mechanismus oder der Apoptose an sich könnte ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung des SLE spielen [26].

Es wird auch ein Zusammenhang mit einer Fehlfunktion von Toll-ähnlichen Rezeptoren (TÄR) diskutiert, welche einen Teil des angeborenen Immunsystems darstellen und helfen, zwischen körpereigenen und körperfremd zu unterscheiden. Neuere Studien legen nahe, dass sowohl körperfremde, pathogene DNS-Fragmente, als auch fälschlicherweise DNS-Fragmente apoptotischer und damit körpereigener Zellen zu einer Aktivierung der TÄR führen und damit einen erneuten Krankheitsschub auslösen [27].

Aus all diesen fehlregulierten Prozessen resultiert am Ende eine überschießende Immunreaktion und eine polyklonale Aktivierung (Aktivierung verschiedener Zellreihen) zirkulierender B-Lymphozyten, die große Mengen Autoantikörper produzieren. Diese führen über Komplexbildung zu Gewebe- und Organschäden [12].

Als Herkunft der Autoantigene, die die Formation der oben genannten Autoantikörper verursachen, werden vor allem apoptotische Zellen angesehen. Normalerweise binden die frühen Komplementfaktoren (zum Beispiel C1q) Zellabfälle apoptotischer Zellen, was wiederum Makrophagen zur Aufnahme dieser Komplexe anregt. Der Ausfall dieser Komplementfaktoren ist ein Risikofaktor für die Entstehung eines SLE [28, 29].

Darüber, wie diese Antikörper letztendlich zu Gewebeschäden führen, existieren im Wesentlichen zwei Theorien. Die Erste beschreibt die Bindung von dsDNS-Antikörpern an zirkulierende Nukleosomen und damit die Bildung von Immunkomplexen, welche dann in den Organkapillaren Immun- bzw. Entzündungsprozesse auslösen [30]. Die zweite Theorie hingegen besagt, dass die Autoantikörper eine Kreuzreaktion mit Proteinen im Zellkern, Zytoplasma, der Zelloberfläche oder teilweise löslichen Molekülen wie IgG oder Gerinnungsfaktoren eingehen und so den Organismus schädigen [31, 32].

1.1.3 Krankheitsbild und Diagnose

Die Symptome und Ausprägungen dieser Erkrankung sind sehr variabel, jedoch in ihrer Gesamtheit gekennzeichnet durch Entzündungen im Gewebe, Immunkomplexablagerungen und Gefäßentzündung (Vaskulitis), die letztendlich zur typischen Gefäßerkrankung (Vaskulopathie) führt [32].

Allgemeinsymptome wie Fieber, Haarausfall oder geschwollene, schmerzhafte Gelenke und Hauterscheinung sind häufig die ersten Symptome. An der Haut zeigt sich die Erkrankung durch schmetterlingsförmige Rötung des Gesichts, also über Wangen und Nase. Daher auch der Name

der Erkrankung. Man verglich die nach Abheilung zurückbleibenden rötlichen Narben mit Wolfsbissen (lat. Lupus=Wolf, griech. erythema=Rötung). Es kann weiterhin auch ein der Schuppenflechte ähnlicher Hautausschlag auftreten, der aus mehreren, mitunter auch ineinander übergehenden elliptischen Effloreszenzen besteht. Als besonders schmerzhaft erweist sich das so genannte Raynaud-Syndrom. Es handelt sich um ein besonders bei Kälte vorkommendes Phänomen. Die Finger werden teilweise oder komplett blass-blau, kalt und schmerzen. Hervorgerufen wird dieser Zustand durch einen Spasmus der Gefäße.

Die schlimmste Form bilden die Organbeteiligungen des SLE. Besonders häufig betroffen sind die Nieren, in Form einer Lupus-Nephritis, aber auch die Organhäute von Lungen und Herz (Pleuritis/Perikarditis).

Die Lupusnephritis ist die häufigste schwere Organbeteiligung. Ein Problem im Rahmen der Diagnosestellung ist die Tatsache, dass Betroffene lange beschwerdefrei sein können, weshalb eine regelmäßige Messung des Blutdruckes und eine Kontrolle des Urins auf Eiweiße wichtig sind, um frühzeitig eine Nierenbeteiligung erkennen und behandeln zu können.

Eine Beteiligung des Zentralnervensystems äußert sich zum Beispiel als Epilepsie (Krampfleiden), Depression oder Psychose. Prinzipiell kann der SLE alle Organe des menschlichen Körpers befallen [33].

Die Diagnose SLE wird bei gleichzeitig oder nacheinander vorkommenden vier von elf der folgenden Symptome gestellt:

Haut/Schleimhäute

- 1) Schmetterlingserythem im Wangenbereich,
- 2) Typischer diskusförmiger Hautausschlag,
- 3) Lichtempfindlichkeit,
- 4) Ulzerationen der Mundschleimhaut (Aphten),

Bewegungsapparat

- 5) Nicht-erosive Gelenkentzündung (Arthritis),

Lunge, Herz, Pleura

6) Entzündungen der Serosa (z.B. Herzbeutel- oder Lungenfellentzündung),

Niere

7) Renale Minderfunktion,

Zentrales Nervensystem

8) Neurologische Auffälligkeiten (Psychose oder Schlaganfall),

Blutbild

9) Hämatologische Symptome – Mangel an roten oder weißen Blutzellen (Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie),

Immunologie

10) Immunologische Auffälligkeiten (anti-dsDNS-Antikörper, anti-SM-Antikörper),

11) Vorkommen von antinukleären Antikörpern (ANAs) [5].

1.1.4 Antikörper und Laborparameter

Es sei erwähnt, dass es etwa 120 Antikörper gibt, die mit dem SLE in Verbindung gebracht werden [34]. Hier soll nur auf eine kleine Auswahl eingegangen werden.

Die anti-dsDNS-Antikörper sind für den Lupus erythematodes als Gold-Standard der Labordiagnostik anzusehen. Sie haben eine Sensitivität von 29-69% und eine Spezifität von 66-96% [35]. Die Höhe der Konzentration an anti-dsDNS-Antikörpern wird auch als Marker für das Vorhandensein einer Nierenbeteiligung diskutiert. So zeigen Patienten mit Lupus-Nephritis signifikant höhere Konzentrationen [36].

Anti-SM-Antikörper richten sich gegen SM-Antigen, welches Bestandteil des kleinen Ribonukleoproteinkomplexes ist (U1-RNP), der zur DNS-Synthese benötigt wird [34].

Chromatin wird der im Zellkern vorkommende Komplex aus doppelsträngiger DNS, Histonen und weiteren Proteinen genannt. Anti-Chromatin-Antikörper sind ein weiterer diagnostischer Marker für den SLE, insbesondere, wenn weder anti-dsDNS-Antikörper noch anti-SM-Antikörper

gefunden werden können [37]. Die Angaben zur Prävalenz schwanken zwischen 60% und 90% [38]. Eine Erhöhung der Serum-Konzentration kann jedoch nur bei aktiver Erkrankung gefunden werden [39].

Laborchemisch bedeutsam sind weiterhin die oben erwähnten ANAs, Antikörper gegen Bestandteile des Zellkerns. Das Screening erfolgt mittels Immunfluoreszenztestung. Das Patientenserum wird mit Hep2-Zellen (Humane Epithelzellen einer Larynxkarzinomzelllinie) zusammengebracht. Nun binden eventuell im Serum vorhandene Antikörper an die Zell- bzw. Kernstrukturen der Hep2-Zellen. Mittels weiterer fluoreszierend markierter Antikörper, die an die Patientenantikörper binden, können diese unter dem Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht werden. Anschließend kann eine Differenzierung nach Verteilungsmuster erfolgen und weitere Laboruntersuchungen können durchgeführt werden [3].

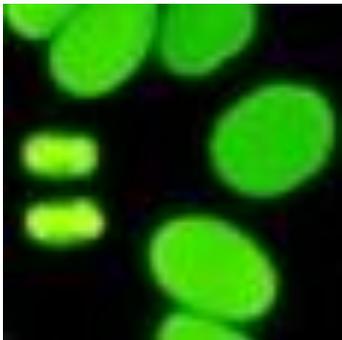


Abbildung 2- homogenes Fluoreszenzmuster im ANA-Screening – [40]

Niedrige ANA-Titer (1:80 bis 1:320) kommen auch bei Gesunden vor (bis zu 30 %) [41], andererseits kann ein negativer Befund eine Autoimmunerkrankung nicht gänzlich ausschließen. Daher sollten nie Laborergebnisse losgelöst vom klinischen Bild beurteilt werden. Eine Untergruppe der ANAs bilden die Antikörper gegen extrahierbare Kernbestandteile. Zu ihnen zählen die Smith-Antikörper, Antikörper gegen U1-RNP oder Phospholipide.

Anti-Phospholipid-Antikörper richten sich gegen Bestandteile des Gerinnungssystems und führen zu einem erhöhten Thromboserisiko. Es gibt zwei Untergruppen – die Cardiolipin-Antikörper und die Anti-Prothrombin-Antikörper (auch Lupusantikoagulanzen genannt). Sowohl dem Cardiolipin, als auch dem Prothrombin kommt in der Gerinnungskaskade eine entscheidende Bedeutung zu.

Ein weiterer Antikörper, der vor allem im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Beteiligungen steht, ist der Anti-P-Antikörper. Ob dieser allerdings diagnostischen oder therapeutischen Nutzen hat, bleibt abzuwarten [42].

Des Weiteren findet sich im Labor bei aktivem SLE ein Verbrauch von Komplementfaktoren, die bei Immunprozessen eine Rolle spielen. Natürlich sind auch die unspezifischen Entzündungsmarker wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit erhöht, das C-reaktive Protein ist jedoch im Gegensatz zu anderen entzündlichen Erkrankungen nur leicht erhöht oder gar normal [3].

1.1.5 Prognose

Während der SLE früher im schweren Schub unbehandelt in der Regel zum Tod führte, kann mit den heute zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten eine deutlich bessere Prognose abgegeben werden. Die Erkrankung ist selten direkt tödlich, wenn auch Infektionen, Arterienverkalkung (Atherosklerose) und Thrombosen nicht zu unterschätzende Komplikationen darstellen [3]. Das 10-Jahres-Überleben liegt bei etwa 90% [43].

Des Weiteren ist festzuhalten, dass die Lebensqualität nicht in gleichem Maße gesteigert werden konnte wie die Lebenserwartung [44]. 35% der Patienten schätzten ihr Befinden als „nicht so gut“ oder „schlecht“ ein. In einem Test, der die Aktivitäten des täglichen Lebens untersucht, erreichten die SLE-Patienten 82% der vollen Funktionalität [45].

Auch noch 10 Jahre nach Diagnosestellung können neuen Organmanifestationen auftreten, weshalb ein kontinuierliches Monitoring notwendig ist.

Einen Anhaltspunkt für die Häufigkeit der Exazerbationen bieten die Anti-SM-Antikörper. So treten bei SM-Antikörper positiven Patienten häufiger Ausbrüche der Erkrankung auf, was durch die Fähigkeit dieser Antikörper das Komplementsystem zu aktivieren, erklärt werden kann, wodurch es zu chronischer Entzündung kommt [34].

Ein weiterer eher ungünstiger Marker für die generelle Prognose, besonders bei jungen Patienten, stellen die Anti-Phospholipid-Antikörper dar, die auch mit vermehrten Komplikationen (z.B. Thrombose) einhergehen [46].

1.1.6 Therapie

Zu allererst gibt es einige Verhaltensweisen, die den Krankheitsverlauf und die Erkrankungsschwere positiv beeinflussen können. Da UV-Exposition schwere Schübe auslösen

oder zur Verschlechterung der Hauterscheinungen führen kann, sollte auf ausreichenden Sonnenschutz, sowie entsprechende Kleidung geachtet und direkte Sonneneinstrahlung vermieden werden. Es ist weiterhin in Laborkontrollen auf einen ausreichend hohen Vitamin-D-Spiegel zu achten. Zum einen kann der Sonnenlichtmangel zu erniedrigten Werten führen, zum anderen hat Vitamin-D einen immunmodulierenden Effekt und senkt im Falle einer Glukokortikoidtherapie das Osteoporoserisiko. Rauchen kann die Erkrankung, sowie die Komplikationen (Atherosklerose) negativ beeinflussen, Rauchern sollte daher unbedingt eine Entwöhnung angeraten werden. Aufgrund der immunsuppressiven Therapie sollten die Standardimpfungen nach Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) durchgeführt werden [3].

Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten des SLE sind je nach Ausprägung und individuellem Ansprechen unterschiedlich. Es stehen verschiedene Medikamentengruppen zur Auswahl.

Als erste Stufe gelten die nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR). Sie hemmen das Enzym Cyclooxygenase, welches für die Synthese von Signalstoffen im Entzündungs- und Schmerzprozess verantwortlich ist. NSAR wirken gegen Schmerz, Entzündung und Fieber.

Die zweite Stufe der Therapie bilden die Kortikosteroide (v.a. Prednisolon). Der therapeutische Nutzen wird vor allem durch die immunsuppressive Wirkung erzielt. Die Einwanderung von Entzündungszellen ins geschädigte Gewebe wird ebenso verhindert wie die Ausschüttung der in den Zellen enthaltenen Botenstoffe [5]. Kortikosteroide unterdrücken sowohl die angeborene, als auch die erworbene Immunreaktion, indem sie die Vermehrung von T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen verhindern und ihre Apoptose induzieren [47]. Einsatz finden sie vor allem in der Kurzzeittherapie, also im akuten Schub [48].

Als Stufe drei kommen Antimalariamittel (hauptsächlich Hydroxychloroquin - Quensyl®) zum Einsatz. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt, es wird jedoch vermutet, dass die Interaktion von Antigen und Antikörper gestört wird. Sie werden hauptsächlich zur effektiveren Schubprophylaxe eingesetzt. Jedoch sind Augenschädigungen als unerwünschte Arzneimittelwirkungen bekannt. Dabei handelt es sich vor allem um eine Schädigung der Makula – dem Punkt des schärfsten Sehens, was zu einer Farbsinnstörung und zu einem irreversiblen Sehverlust führen kann [49].

Die vierte und letzte Therapiestufe bilden die in den letzten Jahren neu zugelassenen Biologicals. Sie gleichen körpereigenen Stoffen komplett oder fast komplett und greifen somit direkt in den

Stoffwechsel ein. Zu Ihnen gehören beispielsweise Belimumab® und Rituximab®, ein CD20-Antikörper, der die Vermehrung von B-Zellen hemmt [50, 51].

Ziel all dieser Therapien ist die Unterdrückung der überschießenden Immunreaktion und damit ein Vermindern der Anzahl autoimmuner Antikörper [5].

Bei schwersten Verläufen und Persistenz von Autoantikörper-produzierenden Zellen im Knochenmark kann eine Knochenmarkstransplantation die letzte Therapiemöglichkeit sein.

In Sonderfällen, in denen die üblichen medikamentösen Therapien zum Teil kontraindiziert sind, wie etwa in der Schwangerschaft oder bei gleichzeitig vorliegender Infektion kommen Verfahren zum Einsatz, die die zirkulierenden Autoantikörper aus dem Blut entfernen – die Immunadsorption oder Plasmapharese [3, 52].

1.1.7 Augenbeteiligungen

Als häufigste Symptome finden sich Fremdkörpergefühl, Brennen und Lichtscheu [53]. Bei etwa einem Drittel der Patienten ist eine Augenbeteiligung zu verzeichnen, wobei diese von Hautbeteiligungen der Lider und Entzündung der Netzhautgefäße bis hin zu den sehr seltenen Schäden des Sehnervs reichen können. Diese äußern sich in einer Sehnervenentzündung mit nachfolgendem Ödem und Untergang von Sehnervenzellen, was über kurz oder lang zu Gesichtsfeldausfällen führt, die auch durch medikamentöse Therapie nicht mehr rückgängig zu machen sind [54-56].

Die am häufigsten vorkommende assoziierte Augenerkrankung ist die Keratokonjunktivitis sicca, wovon etwa 70% der Patienten betroffen sind. Diese Entzündung von Binde- und Hornhaut geht auf eine reduzierte Produktion des wässrigen Anteils des Tränenfilms zurück. 9% der Patienten entwickeln darüber hinaus ein Sjögren-Syndrom. Diese Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine autoimmune Zerstörung v.a. der Speichel- und Tränendrüsen. Durch die verminderte Tränenproduktion der geschädigten Drüsen kommt es wiederum zu Fremdkörpergefühl, mechanischer Reizung des Auges und Entzündungen der vorderen Augenabschnitte [5, 57].

Obwohl also die meist dokumentierten Augenbeteiligungen das trockene Auge und Netzhautschäden sind, können auch Hornhautveränderungen auftreten. Zum Beispiel Erosionen, Gewebeeinfiltrationen, Narbenbildungen, Ulzerationen, Ödeme oder Hornhautentzündungen

(ulzerierend, interstitiell oder mit Endothelbeteiligung). Diese Pathologien kommen jedoch nur sehr selten vor [58, 59].

Die Entzündung der Lederhaut (Skleritis) als eine weitere mögliche Augenbeteiligung ist sehr schmerzhaft und kann eine Minderung des Sehvermögens nach sich ziehen, sodass sie dringend medikamentöser Behandlung bedarf. Sie kann als knotige oder diffuse Form auftreten und äußert sich in Form des roten, schmerzhaften und berührungsempfindlichen Auges. Die Gefäßinjektion in den tiefliegenden episkleralen Gefäßen gibt der Sklera einen violetten Schimmer. Tritt die Skleritis im hinteren, von außen nicht sichtbaren Teil des Augapfels auf, sind die dominierenden Symptome Schmerzen, verschwommenes Sehen, eingeschränkte Augenbeweglichkeit und ein Exophthalmus [5].

Augenbewegungsstörungen sollen Studien zufolge bei etwa 30% der Patienten vorkommen, darunter sowohl Einwärts- als auch Auswärtsschielen, vermutlich hervorgerufen durch vorangegangene Entzündungen der Augenmuskeln [60].

Was den hinteren Augenabschnitt betrifft, konnten histopathologische Untersuchungen und elektronenmikroskopische Aufnahmen verschiedene Arten der Gefäßveränderung zeigen. Eine Schädigung der kleinen Gefäße (Mikroangiopathie) kommt bei den meisten SLE-Patienten vor. Dies zeigt sich in der Augenuntersuchung vor allem durch das geschwungene Aussehen der Kapillaren. Hervorgerufen wird dieses Phänomen durch Ablagerung von Immunkomplexen und Leukozyten im Gefäßinneren, wodurch die zur Verfügung stehende Durchflussfläche verkleinert wird und damit eine ausreichende Durchblutung der Netzhaut nicht mehr zu gewährleisten ist [61, 62]. Die Retinopathie ist eine der häufigsten, das Sehvermögen bedrohenden Komplikationen des SLE. Sie kommt bei Patienten mit aktivem Krankheitsgeschehen in 29% der Fälle vor [63] und stellt sich in der Untersuchung als Vorkommen eines der folgenden Merkmale dar: Einblutung (Hämorrhagien), Vaskulitis, baumwollartig aussehende Flecken auf dem Augenhintergrund (cotton-wool-spots) oder ein Ödem des Sehnervenkopfes [63]. Das Auftreten und die Komplikationsträchtigkeit dieser Veränderungen sind mit dem Vorkommen von Anti-Phospholipid-Antikörpern assoziiert (70% der von einer Retinopathie betroffenen Patienten sind für die Antikörper positiv) [64].

Aus eben diesen Veränderungen und/oder einer Vaskulitis der Augenhöhle resultiert eine Verschlechterung der Durchblutung des gesamten Bulbus. Aus der Mangelsituation heraus kann es regulatorisch zur Neubildung von Blutgefäßen im Bereich der Regenbogenhaut (Iris) kommen. Diese neuen Gefäße können den Abfluss des Kammerwassers verhindern, was zu einem Aufstau

desselben und somit zur Ausbildung eines erhöhten Augeninnendruckes, eines sogenannten neovaskulären Glaukoms, führen kann. Durch den erhöhten Augeninnendruck wird auch Druck auf den Sehnervenkopf ausgeübt, was ohne Therapie zu dessen Schädigung und wiederum zu Gesichtsfeldausfällen als Konsequenz führt [65].

Beteiligungen des Sehnervs sind seltene Manifestationen des SLE. Eine Entzündung äußert sich durch ein vermindertes Sehvermögen und Schmerzen besonders bei der Augenbewegung und kann ohne schnelle Therapie (gutes Ansprechen auf hochdosierte Glukokortikoide) zu einer dauerhaften Sehverschlechterung führen [66]. Die Neuropathie des Sehnervs wird durch einen Mangel an Blutversorgung hervorgerufen, die vor allem die kleinen Blutgefäße betrifft. Kennzeichnend ist der plötzliche Sehverlust mit Hemianopsie (Ausfall des halben Gesichtsfeldes) [67].

Allgemein kann man sagen, dass zwischen dem Vorhandensein von krankheitstypischen Augenschäden und der systemischen Krankheitsaktivität, sowie der Dauer der Erkrankung ein Zusammenhang besteht [68].

1.2 Aufbau des Auges

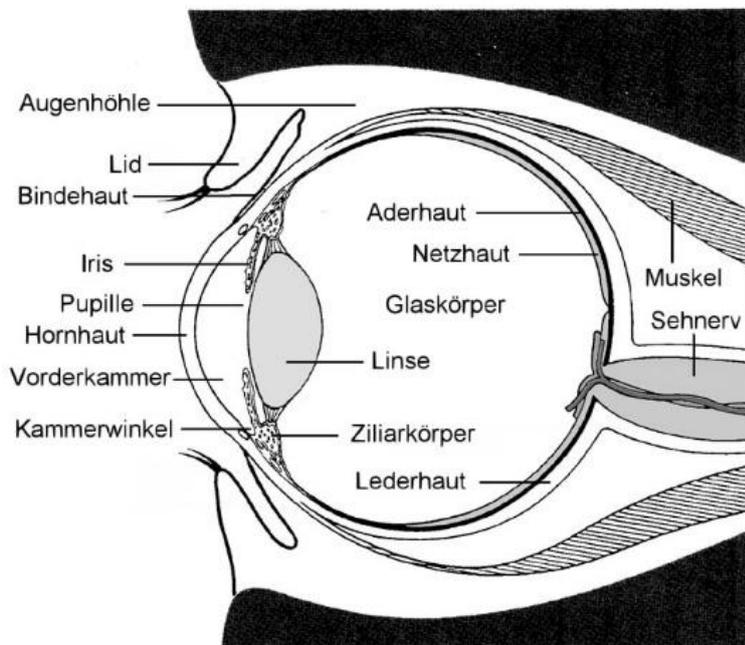


Abbildung 3 - Aufbau des Auges [69]

Bindehaut (Konjunktiva)

Die Bindehaut, auch Konjunktiva genannt, ist eine dünne, transparente und gut durchblutete Schleimhautschicht, die sich von der Innenseite der Lider bis an den Rand der Hornhaut erstreckt und unter Einbeziehung der Hornhaut den Bindehautsack bildet. Sie ist auf der Lederhaut leicht verschieblich und ermöglicht so die freie Beweglichkeit des Augapfels in alle Blickrichtungen. Sie verhindert, dass Fremdkörper am Augapfel vorbei in die Augenhöhle gelangen können. Das in den Becherzellen produzierte Muzin ist wichtiger Bestandteil des Tränenfilms [70].

Vorderkammer

Die vordere Augenkammer, mit Kammerwasser gefüllt, reicht von der Rückfläche der Hornhaut bis zur Regenbogenhaut und steht über die Pupille in offener Verbindung mit der hinteren Augenkammer [71].

Regenbogenhaut (Iris)

Die Regenbogenhaut wird auch Iris genannt. Sie ist in der griechischen Mythologie die Götterbotin der Juno, die einen Regenbogen als Straße zwischen Himmel und Erde genutzt haben soll. Sie ist das markante äußere Zeichen des Auges und vielleicht das markanteste Merkmal eines Gesichtes überhaupt. Anatomisch gesehen grenzt sie die Vorderkammer von der hinteren Augenkammer ab und geht seitlich in den Ziliarkörper über.

Die Iris besteht aus dem Stroma und dem dahinter liegenden Pigmentblatt. Das Stroma enthält die Pigmentzellen, die mehr (braune Iris) oder weniger (blau, grau, grün oder gelblich) Pigment produzieren. Das im Pigmentblatt enthaltene Pigment dient als Streulichtfilter. Über zwei Muskeln – den Musculus sphincter pupillae und den Musculus dilatator pupillae - kann mittels Muskelkontraktionen der Iris der Pupillendurchmesser und somit das einfallende Licht reguliert werden, sodass die Wirkung einer Blende entsteht [72].

Ziliarkörper (Corpus ciliare)

Der Ziliarkörper, der die Linse ringförmig umgibt, ist ein äußerst komplexer Bestandteil des Auges mit vielfältigen Funktionen. Zum einen ist er für die Produktion des Kammerwassers verantwortlich, zum anderen sorgt er für die Aufhängung der Linse und über Muskeln zu einer Formveränderung derselben. Hiermit wird die Akkommodation ermöglicht, d.h. die Veränderungen der Brennweite der Linse, entsprechend Nah- und Fernsehen.

An der Vorderseite wird der Ziliarkörper von einem zweischichtigen Epithel bedeckt, wobei die stromawärts gerichtete Schicht stark pigmentiert und die zum Glaskörper gerichtete Schicht pigmentfrei ist. Beide Schichten zusammen bilden ein funktionelles Synzytium und sind für die Kammerwasserproduktion verantwortlich. In das Epithel sind zusätzlich die Zonulafasern eingebettet, welche für die Aufhängung der Linse verantwortlich sind. Es folgt nach innen das Stroma, welches Epithel und Muskel voneinander trennt. Im Stroma befinden sich gefensterete Kapillaren. Der Musculus ciliaris ermöglicht durch Interaktion mit den an der Linse ansetzenden Zonulafasern eine Formveränderung der Linse. Durch An- bzw. Entspannung verändert sich ihre Form zu rund bzw. elliptisch [73].

Linse

Die Linse ist wie die Hornhaut transparent und frei von Gefäßen. Sie hat von allen Geweben mit 35% den höchsten Proteingehalt [74]. Sie trägt nach der Hornhaut den zweitgrößten Anteil an der Gesamtbrechkraft des optischen Systems. Sie ist bikonvex geformt und von einer Kapsel umgeben und misst im Schnitt 9,0mm im Durchmesser bei einer Dicke von 3,5 - 4,0mm, wobei diese Werte in Abhängigkeit vom Alter schwanken [75]. Die Linse besteht aus Rinde und Kern und ist von einer Kapsel umgeben. Nur unter der Vorderkapsel befindet sich eine Epithelschicht.

Die Linsenkapsel besteht aus einer sehr dicken Basalmembran, welche elastisch, transparent und von variabler Dicke ist. Sie besteht im Wesentlichen aus Kollagenfasern, welche parallel zur Linsenoberfläche verlaufen. Dieser Faktor ist Voraussetzung für die Transparenz der Linsenkapsel und damit der Linse [76]. Am Linsenäquator setzen die Zonulafasern des Aufhängeapparates an.

Das vorderseitige Epithel ist einschichtig und würfelförmig. Es ist stoffwechselaktiv, wird über das Kammerwasser mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt und ist für die Transparenz der Linse mitverantwortlich. Bewegt man sich weiter in Richtung Linsenäquator teilen sich die Zellen und werden länger [77]. In der Äquatorialzone sind die Zellen nochmals länger, produzieren Proteine (Kristalline) und formen schließlich die neuen Linsenfasern, welche die Rinde bilden.

Die Linsenrinde besteht folglich aus elongierten Zellen, die noch einen Zellkern besitzen und Proteine produzieren [78]. Jedoch werden diese Proteine nicht in den Extrazellulärraum abgegeben, sondern verbleiben im Zellplasma.

Bewegt man sich von der Rinde weiter ins Linseninnere kann man eine morphologische Veränderung der Linsenfasern feststellen: Die Zellkerne verschwinden langsam und die

Proteinsynthese erlischt. Der Extrazellulärraum ist faktisch nicht mehr vorhanden und die Zellen werden wie von einer äußeren Kraft zusammengedrückt und bilden so den Linsenkern [79].

Glaskörper (Corpus vitreum)

Der Glaskörper ist nicht, wie der Name suggerieren möchte ein festes Gebilde, sondern vielmehr eine Art Gel, mit einem Wassergehalt von 98-99,7% und besteht fast nur aus extrazellulärer Matrix. Lediglich im Randbereich finden sich einige Hyalozyten, die den Fresszellen (Makrophagen) des Abwehrsystems ähnlich sind [80]. Obwohl viel über den Aufbau und die Feinstruktur des Glaskörpers bekannt ist, bleibt seine Funktion bisweilen unbekannt. Es gibt Theorien, dass er für das Wachstum und die Formgebung des Augapfels während der Entwicklungszeit verantwortlich ist [81-83]. Des Weiteren nimmt man an, dass er den Sauerstoffgehalt in Netzhaut und Linse reguliert [84].

Der Aufbau entspricht einem Netzwerk aus Makromolekülen. Ein Bestandteil sind die Kollagenfibrillen und nicht-kollagenösen Glykoproteine (Fibrillin und Optocin), die zur Erhaltung der gelartigen Konsistenz beitragen. Dazwischen füllt ein Netzwerk aus Hyaluronen die Zwischenräume und erzeugt einen Quelldruck, um das Gel aufzublähen. Die Ausrichtung der Fibrillen folgt einem strengen Muster, im Glaskörperzentrum streng in der Sehachse verlaufend (anterior-posterior), in der Peripherie leicht konvex [85].

Netzhaut (Retina) und Sehnerv (Nervus opticus)

Die Retina (von lat. Netz) ist ein schichtartig angeordnetes Geflecht von hochspezialisierten Nervenzellen. Die lichtempfindlichen Zellen – die Fotorezeptoren - unterscheidet man in Stäbchen und Zapfen, wobei Erstere für das Sehen bei schwacher Beleuchtung und Letztere für das Farbsehen und die hohe Sehschärfe verantwortlich sind. Der Schichtenaufbau gestaltet sich folgendermaßen: Innere Grenzmembran – Nervenfaserschicht – Ganglienzellschicht (enthält die Zellkörper der Nervenzellen) – Innere plexiforme Schicht (bestehend aus Zellfortsätzen) – Innere Körnerschicht (Zellkörper) – Äußere plexiforme Schicht – Äußere Körnerschicht – Pigmentepithel der Netzhaut [86].

Entwicklungstechnisch ist der Sehnerv, wie auch die Netzhaut, ein Teil des Zentralen Nervensystems (ZNS). In der ophthalmologischen Untersuchung ist nur ein kleiner Teil sichtbar – der Sehnervenkopf. An diesem so genannten „Blinden Fleck“, der Papille, laufen sämtliche Nervenfasern der Netzhaut zusammen und treten durch den Augapfel hindurch zum Corpus geniculatum laterale und von dort über die Sehstrahlung zum visuellen Cortex [87].

Aderhaut (Choroidea)

Die Aderhaut ist ein pigmentiertes und das am stärksten durchblutete Gewebe des menschlichen Körpers. Sie liegt im hinteren Drittel des Augapfels zwischen Netzhaut und Lederhaut. Sie dient als Versorgungsquelle nicht nur dem Pigmentepithel, sondern auch dem äußeren Drittel der Netzhaut. Aufgrund des hohen, die Aderhaut durchfließenden Blutvolumens fungiert sie zusätzlich als eine Art Wärmeabfluss für die umgewandelte Lichtenergie und ist zum Teil bei der Feinakkommodation beteiligt.

Die Anordnung der Blutgefäße folgt dabei einem Muster. Weiter außen liegen die größeren Arterien und Venen. Je weiter die Gefäße in Richtung Augapfel vordringen, desto kleiner werden sie und schließlich bilden Kapillaren die innerste Schicht der Aderhaut – die Choriokapillaris. Des Weiteren finden sich im Stroma Melanozyten, Fibroblasten (Bindegewebszellen), Mastzellen, Plasmazellen, Lymphozyten und Makrophagen.

Lederhaut (Sklera)

Die Lederhaut bedeckt etwa 5/6 der Oberfläche des Augapfels, lediglich der Hornhautbereich ist sklerafrei [79]. Sie besteht aus Kollagenfasern und einigen sauren Mukopolysacchariden (Zuckermolekülen) und ist von feinen Kanälen durchzogen, die den Ein- und Austritt von Blut- und Nervengefäßen in bzw. aus Richtung des Augapfels ermöglichen. Die Lederhaut kann in drei Schichten unterteilt werden. Die erste ist die Episklera, sie besteht aus locker angeordneten Kollagenfibrillen und ist durchblutet. Darunter folgt das Stroma, welches aus verflochtenen Kollagenfasern und eingelagerten Mukopolysacchariden besteht. Diese „Unordnung“ der Kollagenfasern führt dazu, dass die Lederhaut nicht wie etwa die Hornhaut durchsichtig ist, sondern weißlich erscheint [88]. Die Lamina fusca (lat. bräunliche Schicht) ist die innerste Schicht der Sklera. Sie enthält Melanozyten, die in geringer Menge den Farbstoff Melanin produzieren und dieser Schicht ihren Namen gaben.

Die Lederhaut hat 2 Hauptfunktionen: Zum einen schützt sie den Augapfel vor mechanischer Einwirkung und zum anderen hält sie ihn „in Form“, was zur Sicherstellung der optischen Funktionen von Bedeutung ist [89].

1.3 Funktion, Aufbau und Biomechanik der Hornhaut

Die Hornhaut des menschlichen Auges ist ein einzigartiges Gewebe. Ihre Form ist oval und misst im Durchschnitt etwa 12mm horizontal und 11mm vertikal [75]. Transparent und ohne jegliche Gefäße trägt sie mit 43dpt den größten Teil zur Brechkraft des Auges bei [90]. Die Ernährung und Befeuchtung wird über den Tränenfilm sichergestellt.

Die Hornhaut besteht aus unterschiedlichen Schichten. Die äußerste ist die Epithelzellschicht, die wiederum aus oberflächlichen Epithel-, Flügel- und Basalzellen besteht [91]. Darunter befindet sich das subbasale Nervengeflecht [92]. Dann folgt eine Membran – die Bowman-Membran – als Abgrenzung zum Hornhautstroma, welches 90% der Substanz ausmacht und dessen genaue Zusammensetzung anschließend näher erklärt wird. Die Existenz einer weiteren Extraschicht – der Dueschicht – ist noch umstritten. Dabei soll es sich um eine 15µm dünne, aber sehr belastbare Schicht handeln, die einer Druckbelastung von etwa 2bar standhalten kann [93, 94]. Es folgt die zellfreie Descemet-Membran, die sich aus einer vorderen gebänderten und einer hinteren nicht gebänderten Schicht zusammensetzt [92, 95]. Die Hornhautrückfläche wird von einer einzelligen Endothelzellschicht gebildet, die aus sechseckigen, wabenartig angeordneten Zellen besteht.

Biomechanisch kann das Hornhautstroma mit einem faserverstärkten Mischmaterial verglichen werden, das hauptsächlich aus zwei Komponenten besteht. Die Erste besteht aus Kollagenfasern – ein relativ steifes Gewebe – das die lasttragende Substanz bildet. Darin eingebettet ist eine visköse Grundsubstanz, die aus Protein- und Zuckermolekülen (Proteoglykanen und Glykosaminoglykanen) besteht. Diese sind für die Viskoelastizität verantwortlich. Die Viskosität wird durch den Wassergehalt, makromolekulare Komponenten (Gewicht und Form) und Interaktionen der Moleküle bestimmt [96]. Der äußere Bereich des Stromas ist kompakter als der nach innen befindliche Teil und unterscheidet sich außerdem in der Zusammensetzung der Proteoglykane [97-99].

Je dicker und gesünder die Hornhaut ist, desto mehr Kollagenfasern und Grundsubstanz enthält sie und bietet damit umso mehr Widerstand und Dämpfungskapazität gegen schädliche Druckeinwirkungen [100].

Als Folge von altersbedingter Zunahme des Kollagenfaseranteils steigt die Steifheit der Hornhaut im Alter an [101]. Gleichzeitig sinkt der Anteil der Grundsubstanz, was zu erniedrigtem Werten der cornealen Hysterese (CH) [102, 103] und zur Abnahme der zentralen Hornhautdicke (ZHD) führt [104, 105].

1.4 Problemstellung

Die veränderten Eigenschaften der Hornhaut im Rahmen von Augen- oder systemischen Erkrankungen wurden mit den verschiedensten Untersuchungen beschrieben: Histologisch, durch topografische Hornhautuntersuchungen, Spaltlampenmikroskopie und Messung der Hornhautdicke [106]. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass die biomechanischen Parameter der Hornhaut einen größeren Einfluss auf die Augeninnendruck-Messwerte haben, als beispielsweise die Hornhautdicke oder der Krümmungsradius [107]. Die Beurteilung der Biomechanik der Hornhaut ist daher zum Beispiel wichtig beim präoperativen Screening und zum Langzeit-Monitoring von Glaukomerkrankungen. So können Fehlinterpretationen des Augeninnendrucks (IOP) wirksam vermieden werden [108, 109].

Es konnte bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen (AIE) eine Immunkomplexablagerung im Bereich der Basalmembran der Hornhaut gefunden werden. Für die rheumatoide Arthritis und Sklerodermie, die auch zum Formenkreis der AIE gehören, konnten veränderte Messwerte der biomechanischen Parameter (corneale Hysterese und cornealer Resistenzfaktor) aufgezeigt werden [110, 111].

Auch bei Patienten mit SLE treten veränderte Werte auf, was schon Yazici et al für eine türkische Patientengruppe zeigen konnten. Die elastischen Widerstände und die corneale Hysterese waren vermindert, was zu einem unterschätzten Augeninnendruck und der Entwicklung eines Keratokonus, einer kegelförmigen Formveränderung der Hornhaut, führen kann [106, 112]. Ob dies auch für mitteleuropäische Patienten in gleichem Ausmaß gilt, soll im Folgenden untersucht werden.

2. Studiensetting und Methoden

2.1 Planung

2.1.1 Aufbau der Studie

Es wurde eine klinische Studie mit zwei Gruppen - einer Patienten- (n=15) und einer Kontrollgruppe (n=30) - durchgeführt. Die Untersuchung der ersten vier gesunden Probanden erfolgte in der Abteilung für Augenheilkunde der Schlossparkklinik, Heubnerweg 2, 14059 Berlin. Alle übrigen Probanden und Patienten wurden in der Augenklinik am Wittenbergplatz, Kleiststraße 23-26, 10787 Berlin untersucht. Es wurden jeweils die Werte beider Augen ermittelt, wobei jedoch in die Auswertung nur die Messwerte eines Auges (randomisierte Zuteilung) einging.

2.1.2 Votum der Ethikkommission

In Abstimmung mit Herrn Prof. Dr. med. C. Erb, Augenklinik am Wittenbergplatz, und Frau Prof. Dr. med. M. Worm, Allergiezentrum Charité Mitte, wurde am 19.10.2010 der Ethikantrag (Antragsnummer EA4/135/10) zur Durchführung der klinischen Studie bei der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Prüfung vorgelegt. Mit dem Votum der Ethikkommission vom 28.12.2010 wurde das Studienvorhaben genehmigt.

2.1.3 Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden Patienten und Patientinnen zwischen 30 und 65 Jahren mit zum Zeitpunkt der Untersuchung seit mindestens 10 Jahren bestehendem und behandeltem SLE. Weiterhin musste die nach Kenntnisnahme der Studieninformation erfolgte Einwilligung in die Untersuchung, sowie Datenspeicherung und –verarbeitung vorliegen.

2.1.4 Ausschlusskriterien

Um die zu untersuchenden Veränderungen möglichst auf den SLE zurückführen zu können, galten als ophthalmologische Ausschlusskriterien bekannte Augenerkrankungen, eine vorangegangene Augenoperation oder eine Fehlsichtigkeit von mehr als +/- 4dpt. Als allgemeine

Ausschlusskriterien galt eine Krebserkrankung, ein zusätzlich bestehender Diabetes mellitus (aufgrund nachgewiesener höherer CH- und CRF-Werte [113]) und Rauchen.

2.1.5 Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe wurden gesunde, nicht rauchende Probanden zwischen 50 und 60 Jahren rekrutiert. Als Einschlusskriterium galt auch in diesem Fall die nach Kenntnisnahme der Patienteninformation unterschriebene Einverständniserklärung. Zum Ausschluss führten Myopie/Hyperopie von mehr als +/- 3dpt, schwerwiegende Allgemeinerkrankungen (Krebsleiden, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises, Schilddrüsenfunktionsstörungen), Augenerkrankungen sowie die Einnahme von Medikamenten.

Zeigten sich im Laufe der Untersuchung ophthalmologische Veränderungen wie ein erhöhter Augeninnendruck oder ein krankhaft veränderter Sehnerv bzw. Netzhautschäden im Sinne einer Retinopathie, so führte dies nachträglich zum Ausschluss aus der Studie.

2.2 Teilnehmerrekrutierung

Die SLE-Patienten wurden per Flyer zum einen über die Autoimmunsprechstunde der Charité-Mitte unter Leitung von Frau Prof. Dr. med. M. Worm, die rheumatologische Sprechstunde der Charité-Mitte unter Leitung von Frau Prof. Dr. med. G. Riemekasten und die Rheumatologie des Campus Benjamin Franklin der Charité, zum anderen über Kontaktaufnahme mit Selbsthilfegruppen (Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V. Regionalgruppe Berlin-Buch), den Workshop „20 Jahre Regionalgruppen Berlin der Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V.“ am 23. Juni 2012, und über Selbsthilfeforen im Internet rekrutiert (<http://lupuslive.yocco.de/forum/>). Teilweise erfolgte die Anwerbung neuer Patienten auch untereinander.

Die Personen für die Kontrollgruppe wurden über Auslage von Flyern in der Zahnklinik der Charité, Aushänge in öffentlichen Gebäuden (beispielsweise Arbeitsagenturen), einen Aufruf im Intranet der Charité oder im Bekanntenkreis rekrutiert.

2.3 Ablauf der Untersuchung

Zu Beginn des einmaligen Untersuchungstermins wurde den Patienten/Probanden die Patienteninformation ausgehändigt, eine Aufklärung durchgeführt und eventuelle Fragen geklärt. Dann erfolgte eine ausführliche Anamnese (inklusive Nikotin- und Medikamentenanamnese), die z.T. durch Arzt- oder Ambulanzbriefe komplettiert wurde. Bei der krankheitsspezifischen Anamnese wurden die Krankheitsdauer, die Organbeteiligungen und die Medikation erfragt.

Die Untersuchung der Patienten bestand aus folgenden Einzelschritten, wobei a) die biomechanischen Parameter lieferte und b) – f) als Untersuchungen zum Ausschluss beeinflussender anatomischer Unterschiede zwischen beiden Gruppen angesehen werden können.

- a) Ocular Response Analyzer (IOP_g, IOP_{cc}, CH, CRF)
- b) Pentacam (Hornhautdicke, -radius, Vorderkammertiefe)
- c) Autorefraktometer (Messung der objektiven Refraktion)
- d) IOL-Master (Messung von Vorderkammertiefe und Länge des Augapfels)
- e) Sehtest (Ermitteln der subjektiven Refraktion und des Visus)
- f) Spaltlampenuntersuchung in Miosis (Beurteilung aller Augenabschnitte ohne medikamentöse Weitstellung der Pupille) und Messung des Augeninnendrucks nach Goldmann

Die Spaltlampenuntersuchungen wurden in der Schlossparkklinik von Frau Dr. Melanie Heinke, in der Augenklinik am Wittenbergplatz von Frau Dr. Nicole Zimmermann durchgeführt.

2.4 Untersuchungsmethoden

2.4.1 Ocular Response Analyzer (ORA)

Der ORA (Reichert Inc., Depew, NY, USA) - Softwareversion 1.10 - ist ein Gerät, welches die biomechanischen Parameter der Hornhaut misst [109, 114-116]. Das Gerät nutzt dazu einen schnellen Luftimpuls, um die Hornhaut einzudellen und ein elektro-optisches System, um zwei Druckmessungen durchzuführen [117]. Zum Versuchsaufbau siehe Abb. 4.

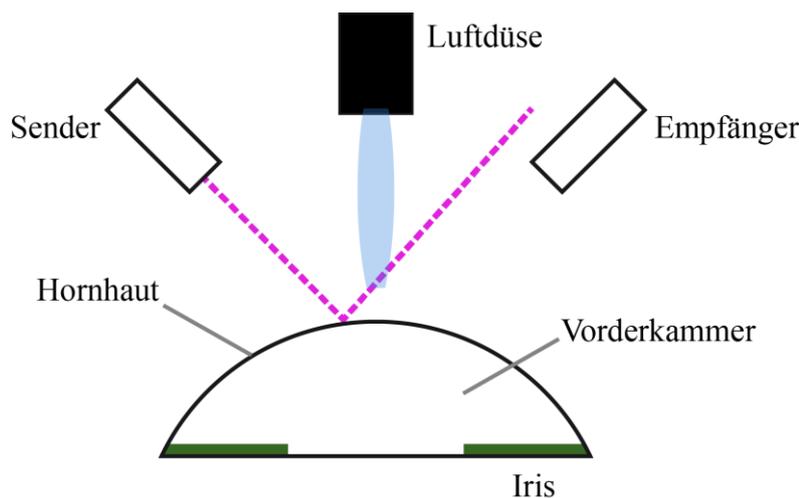


Abbildung 4 - Messaufbau ORA – Abbildung erstellt mit Adobe Illustrator CC

Die Messung erfolgt nicht-invasiv und ohne Betäubung. In der Ausgangssituation wird das Lichtsignal an der Hornhaut reflektiert. Jedoch ist der Reflexionswinkel so, dass das Signal am Empfänger vorbeigeleitet wird, also kein Signal registriert wird.

Der während der Messung abgegebene Luftimpuls bedingt eine Eindellung der Hornhaut. An einem Punkt dieser Bewegung bildet die Hornhaut eine nahezu ebene Fläche. Die Reflexion des Lichtimpulses an dieser Stelle der Messung führt dazu, dass das Lichtsignal den Empfänger genau erreicht.

Im weiteren Verlauf kommt es zur maximalen Eindellung der Hornhaut, was wiederum dazu führt, dass das reflektierte Lichtsignal zum Großteil am Empfänger vorbei geleitet wird.

Wenn der Druck nach definiertem Abschalten des Luftstoßes wieder abfällt, bewegt sich die Hornhaut in ihre ursprüngliche Form zurück. Auch während dieses Vorganges erreicht das Lichtsignal an einem bestimmten Punkt durch Reflexion den Empfänger. Das Lichtsystem misst also zwei voneinander unabhängige Druckwerte – einen während der Ein- (P_1) und einen während der Auswärtsbewegung (P_2) [118]. Siehe dazu Abb. 5.

In Abhängigkeit von ihren biomechanischen Eigenschaften setzt die Hornhaut dem Luftstoß mehr oder weniger Widerstand entgegen [119]. Zudem führen die viskösen Widerstände zu einer Art Trägheit und damit zu einer zeitlichen Verzögerung der Auswärtsbewegung, weswegen derselbe morphologische Zustand während dieser schon bei niedrigeren Drücken als bei der Einwärtsbewegung erreicht wird [120].

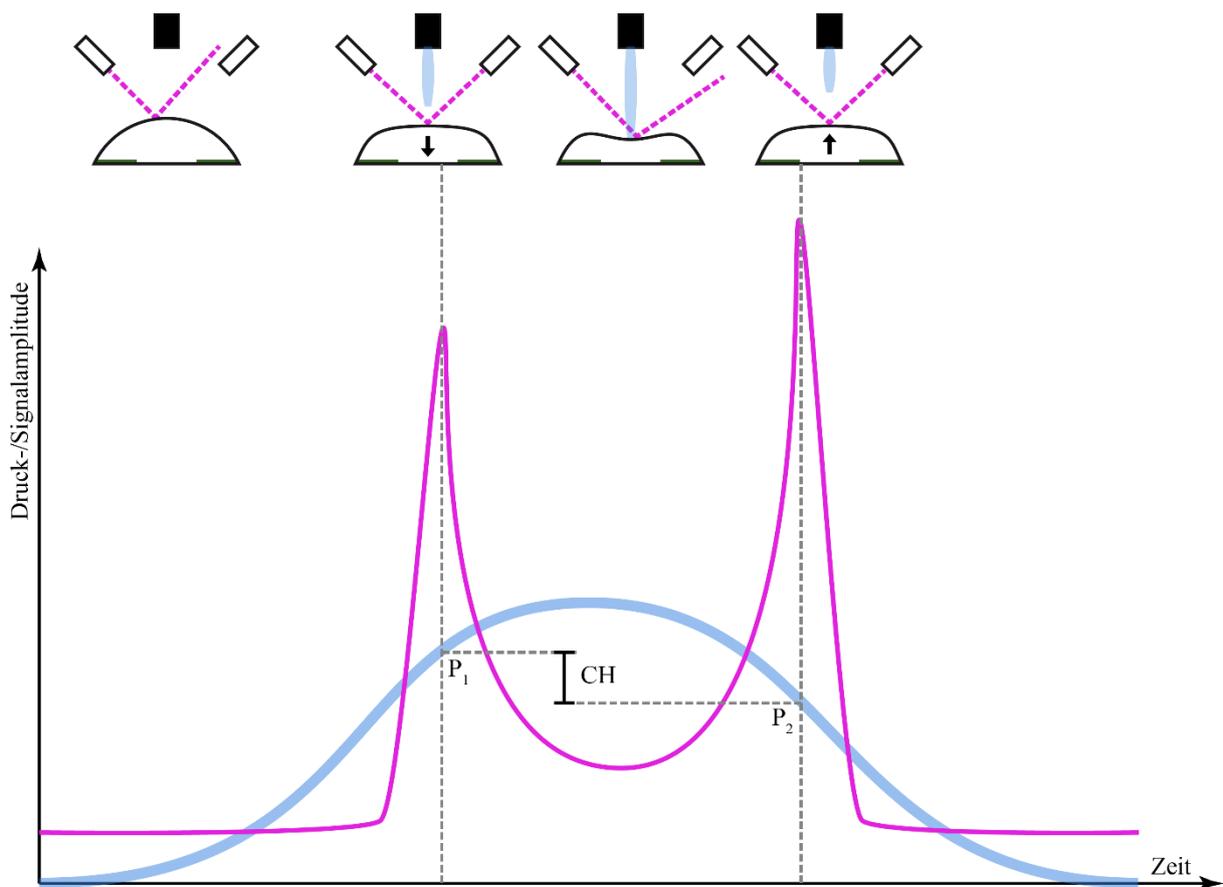


Abbildung 5- Messablauf ORA: hellblau: Luftimpuls; rosa: Lichtsignal – Abbildung erstellt mit Adobe Illustrator CC

Eine komplette Messung des ORA besteht aus vier aufeinander folgenden Einzelmessungen. Es werden insgesamt vier Werte ausgegeben – der Goldmann-varianten Augeninnendruck IOP_g , die corneale Hysterese CH, der hornhaut-kompensierte Augeninnendruck IOP_{cc} und der corneale Resistenzfaktor CRF [121].

Der Goldmann-variante IOP (IOP_g) wird errechnet als Mittelwert der Drücke P_1 und P_2 .

Die Differenz der Drücke P_1 und P_2 ergibt die corneale Hysterese (CH) – den Widerstand der Hornhaut gegen Deformation. Dieser ist das Ergebnis der Dämpfung innerhalb der Hornhautschichten und spiegelt die Viskosität der Glykosaminoglykane und Proteoglykane wider. Das heißt je größer die CH, also je größer der Abstand zwischen P_1 und P_2 , desto größer sind die viskosen Widerstände und damit desto größer die Dämpfungskapazität [118, 122, 123]. In Studien mit gesunden Individuen fanden Sullivan-Mee et al. einen Mittelwert von 9,7mmHg [124], Luce et al. 9,6mmHg [117] und Ayala M. 9,8mmHg [116]. Der CH-Wert ist die Basis für zwei weitere Parameter – IOP_{cc} und CRF.

Der IOP_{cc} stellt einen Augeninnendruckwert dar, der weniger von der Hornhautdicke beeinflusst wird als der Augeninnendruck nach Goldmann. Er wird mithilfe der CH errechnet: $IOP_{cc} = P2 - 0,43 \times P1$ [117, 121].

Der CRF ist ein Maß für den Gesamtwiderstand der Hornhaut [125] und wird beschrieben durch die Gleichung:

$CRF = k1 \times (P1 - 0,7 \times P2) + k2$, wobei es sich bei $k1$ und $k2$ um Konstanten handelt [126]. Sowohl der Schichtaufbau, als auch die Anziehungskräfte zwischen den Lamellen der Hornhaut tragen zu diesem Gesamtwiderstand bei [127]. Als Mittelwert einer gesunden Population fanden Medeiros et al. für den CRF $9,47 \pm 1,75$ mmHg an [128].

Die Messweise des ORA geht also auf zwei Prinzipien zurück. Erstens wirkt die Kraft senkrecht auf die Hornhaut. Dies ist wichtig, da sich die Kornea dadurch in einem spannungslosen Zustand befindet und der Druck auf beiden Seiten der Hornhaut gleich groß ist [129]. Das wiederum ruft eine Eindellung als vorrangige Veränderung hervor. Diese wird im Wesentlichen durch die Verbiegungssteifheit der Hornhaut determiniert. Zweitens ist aufgrund der kurzen Krafteinwirkzeit die sich ergebende Strukturveränderung eine dynamische [119]. Je höher die Hornhautspannung, desto schneller springt die Hornhaut in ihre ursprüngliche Form zurück.

Es gibt inzwischen auch eine Formel zur Berechnung von Hornhautdicke-unabhängigen Werten von CH und CRF (CH_{kor} bzw. CRF_{kor}) [126]. Diese korrigierten Werte sollen zusätzlich zur Unabhängigkeit von den biomechanischen Parametern auch die zentrale Hornhautdicke als Einflussgröße auf den Augeninnendruck gering halten.

$$CH_{corr} = CH - (0,2 \text{ mmHg}) \times (18 - IOP_{cc}) + (0,02 \text{ mmHg}) \times (540 - ZHD)$$

$$CRF_{corr} = CRF + (0,1 \text{ mmHg}) \times (18 - IOP_{cc}) + (0,02 \text{ mmHg}) \times (540 - ZHD)$$

2.4.2 Pentacam

Die Pentacam (Oculus GmbH, Wetzlar, Deutschland) arbeitet mit einer rotierenden Scheimpflugkamera und einer monochromatischen Spaltlichtquelle, die beide gemeinsam um die optische Achse des Auges rotieren und ein dreidimensionales Bild des vorderen Augenabschnittes erzeugen [130].

Das Spaltlicht beleuchtet eine dünne Schicht innerhalb des Auges. An den Zellen werden diese Lichtstrahlen gebrochen. Die gestreuten Strahlen werden von einer seitlich angeordneten Kamera aufgenommen, die ebenfalls 360° rotiert. So kann innerhalb einer Messung die gesamte Augenvorderkammer dargestellt werden. Im aufgenommenen Bild ermittelt das Gerät anschließend die Grenzflächen (also Hornhautvorderfläche, -rückfläche, Linse, usw.). Mithilfe weiterer Korrekturberechnungen wird ein 3D-Modell der Vorderkammer erstellt. Es können also auch im Nachhinein noch beliebige Schichten aufgerufen und angesehen werden.

Die Messung dauert weniger als 2 Sekunden, jedoch werden in dieser Zeit 50 Segmentaufnahmen erzeugt, die bis zu 138.000 Höhenwerte liefern. Obwohl die Messung nur so kurze Zeit in Anspruch nimmt, registriert eine zweite Kamera Pupillenbewegungen, die ebenfalls in der Berechnung für das Modell berücksichtigt werden.

Als Ausgabedaten stellt die Pentacam vielfältige Werte zur Verfügung, unter anderem die Hornhautdicke im Zentrum (ZHD) oder an jeder beliebigen anderen Stelle, die Hornhautradien, den Kammerwinkel, die Vorderkammertiefe, usw. Die Messwerte werden ebenfalls als farbcodiert topografische Karte ausgegeben [131].

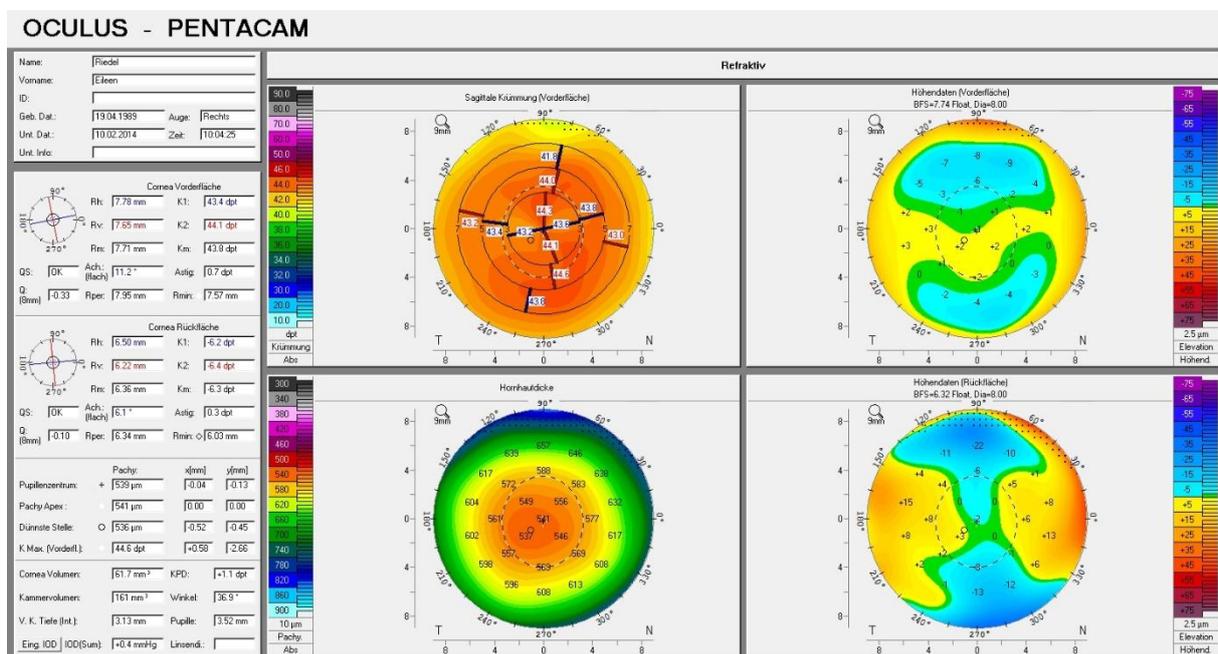


Abbildung 6 – Ausgabe-Abbildung der Pentacam: Dargestellt ist die Hornhautdicke, farblich codiert, sowie der Hornhautdurchmesser (Eigenmessung)

Zwar gibt es verschiedenste Normogramme zur Korrektur des Augeninnendruckes in Abhängigkeit von der Hornhautdicke, jedoch hat sich bis jetzt Keines als zuverlässig erwiesen [132-134].

Die Angaben für die Normalwerte der ZHD schwanken je nach Studie zwischen $544 \pm 37,3 \mu\text{m}$ und $578,5 \pm 39 \mu\text{m}$ [135, 136].

2.4.3 Autorefraktometer

Seit Anfang der 70er Jahre kann mit den automatischen Refraktometern die Refraktion zuverlässig und unabhängig von der subjektiven Wahrnehmung erfolgen. Als Refraktion bezeichnet man den Brechwert der optischen Korrektur, mit der in unendlicher Entfernung ein Bild scharf gesehen werden kann. Alle Geräte dieser Art arbeiten mit dem Bildschärfeverfahren, bei dem ein Gitter auf die Netzhaut projiziert wird. Am Punkt des schärfsten Sehens, der Makula, wird dann mittels Infrarotsensor die Schärfe dieses Bildes ermittelt.

Eine Untersuchung läuft folgendermaßen ab. Der Patient legt seinen Kopf in die am Gerät angebrachte Kinnstütze, wobei darauf zu achten ist, dass die Stirn an der dafür vorgesehenen Vorrichtung Kontakt hat. Der Patient sieht ein eingespiegeltes Vernebelungsbild, im Falle des Nidek ARK-760A einen Heißluftballon über einer Wiese. Während des Messvorganges, in dem alle Brennweiten von +15dpt bis -15dpt einmal durchfahren werden, erscheint das Bild genau einmal scharf. Durch das scheinbar räumliche Bild sollen Fokussierungsversuche des Auges ausgeschaltet werden. Die Messung besteht aus 3 Einzelmessungen aus denen der Computer einen Endwert errechnet. Dieser wird dann genutzt, um mit demselben Gerät den Visus cum correctione (Sehschärfe mit Korrektur) zu ermitteln, in dem eine Sehprobentafel hineinprojiziert und der Patient gebeten wird die dargestellten Zahlen vorzulesen [137].

2.4.4 IOL-Master

Der IOL-Master (Carl Zeiss Meditec, Jena) wurde 2000 eingeführt [138] und nutzt unter anderem zur Messung der Vorderkammertiefe und Achsenlänge die Methode der partiellen Kohärenzinterferometrie. In der Untersuchung wurde sich auf die beiden oben genannten Werte beschränkt. Darüber hinaus kann man das Gerät zur Berechnung von Intraokularlinsen (IOL) verwenden.

Die Messung erfolgt mit Hilfe von Licht (Infrarot und sichtbarer Bereich – Laser Klasse 1). Der Patient wird aufgefordert die sichtbare Lichtquelle zu fixieren. Am Gerät kann nun diese Lichtquelle scharfgestellt und so die Feinjustierung vorgenommen werden. Die Messung der

Bulbuslänge (Länge des Augapfels oder auch Achsenlänge) erfolgt mittels Reflexion eines Lichtsignals an der Netzhaut, genauer gesagt am Pigmentepithel der Netzhaut. Es wird somit der Abstand zwischen Hornhaut und Netzhaut gemessen. Zur Messung der Vorderkammertiefe wird ein der Pentacam ähnliches Verfahren verwendet. Auch der IOL-Master macht sich das Scheimpflugprinzip mit einer seitlichen Spaltbeleuchtung zu Nutze. Die Vorderkammertiefe wird dann aus dem Schnittbildabstand zwischen Hornhaut und Linse gemessen. Um eine exakte Messung zu gewährleisten muss der Untersucher den auf dem Display sichtbaren Fixierpunkt optimal scharf stellen und zwischen Hornhaut und Linse positionieren [139].

2.4.5 Visusbestimmung und subjektive Refraktion

Zuerst einmal zur Definition. Der Visus (die Sehschärfe) beschreibt die Fähigkeit eines Menschen kleine Optotypen (z.B. die Landoltringe) bei Tageslicht wahrzunehmen. Der Zahlenwert entspricht dabei dem Kehrwert der Lückenbreite des kleinsten, noch erkannten Landoltringes [140].

Genormt ist die Visusbestimmung mitsamt den Optotypen nach DIN EN ISO 8596, bzw. 8597.

Wie bereits erwähnt, sind die Landoltringe die Optotypen der Wahl. Diese müssen in acht Orientierungen dargeboten werden. In Ausnahmefällen dürfen auch Zahlen und Buchstaben verwendet werden.

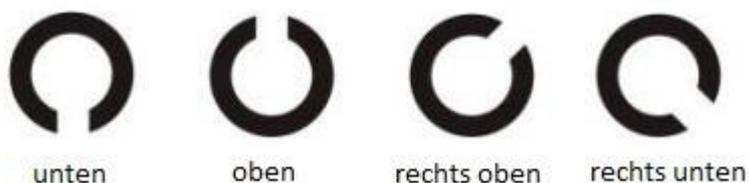


Abbildung 7- Landoltringe [141]

In den DIN-Normen ist unter anderem festgelegt:

1. der Leuchtdichtebereich ($80 - 320 \text{ cd/m}^2$),
2. die logarithmische Abstufung der Optotypen
3. die Größe des Prüffeldes
4. der gegenseitige Abstand der Sehzeichen
5. die notwendige Kantenschärfe der Prüfzeichen

Eine Visusstufe gilt als bestanden, wenn mindestens 60 Prozent aller Optotypen erkannt wurden [142, 143].

Zur Wahrung dieser Standards wurde mittels der Landoltringe nicht nur der Visus sine correctione bestimmt, sondern auch noch einmal der am Autorefraktometer ermittelte Visus cum correctione überprüft. In 5m Entfernung sitzend wurde der Proband gebeten zuerst mit dem voraussichtlich schlechteren Auge, dann mit dem voraussichtlich besseren Auge mit Visus 0,1 beginnend anzugeben, wo er die Öffnung des Ringes sieht.

Anschließend wurde den Patienten eine Brille mit den zuvor objektiv ermittelten Refraktionswerten aufgesetzt. Durch Veränderung der Linsenstärke wurde für jedes Auge einzeln der subjektive Seheindruck erfragt und somit der Visus cum correctione bestimmt.

2.4.6 Spaltlampenuntersuchung inklusive Augeninnendruck-Messung nach Goldmann

Die Spaltlampenuntersuchung ermöglicht eine Beurteilung aller Augenabschnitte mittels Betrachtung durch ein Auflichtmikroskop. Die Betrachtungsfläche wird von einer Spaltlampe, dessen Lichtstrahl breitenveränderbar ist, beleuchtet. Der Einstrahlungswinkel der Lichtquelle kann ebenfalls verändert werden. Verschiedene Beleuchtungsmethoden, Spaltbreiten und Fokusveränderungen machen es möglich jeden Augenabschnitt auf sich abgestimmt zu betrachten. Im Rahmen der augenärztlichen Untersuchung erfolgte eine Beurteilung der Augenabschnitte. Systematisch in Reihenfolge der anatomischen Lage dementsprechend die Lider, Bindehaut, Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Pupille, Linse, Glaskörper und schließlich die Netzhaut. Im Optimalfall erfolgt die Beurteilung der Netzhaut in Mydriasis, also bei weitgestellter Pupille, um auch die Netzhautperipherie einsehen zu können. Als Hilfsmittel zur Spiegelung des Augenhintergrundes wird eine zusätzliche Linse mit einer Brechkraft von +15dpt - +28dpt vor das Patientenauge gehalten, sodass ein vergrößertes, aber umgekehrtes Bild der Netzhaut entsteht [144].

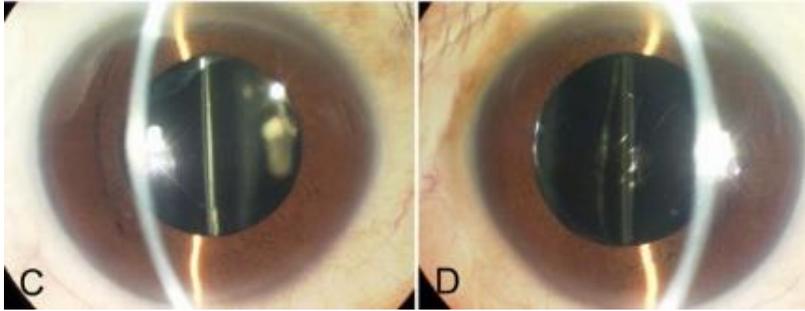


Abbildung 8 - Untersuchung an der Spaltlampe [145]

Der gegenwärtige Goldstandard zur Messung des IOP ist die Methode nach Goldmann, die sich das Imbert-Ficksche Gesetz ($IOP = \text{Tonometergewicht} / \text{applanierte Fläche}$) zu Nutze macht. Eine Vorrichtung zur Messung ist an den meisten Spaltlampen montiert. Es erfolgt zunächst eine Betäubung des Auges mittels Oxybuprocainhydrochlorid, welches in den Bindehautsack getropft wird. Dabei handelt es sich um ein Lokalanästhetikum, welches den direkten Kontakt des Auges mit dem Tonometer ermöglicht. Den Augentropfen ist Fluoreszein, ein Farbstoff, zugesetzt. Anschließend wird das Tonometerköpfchen auf die Hornhaut aufgesetzt und applaniert diese mit einer definierten Fläche von $7,35\text{mm}^2$. Die dafür notwendige Kraft wird durch eine an die Messtrommel gekoppelte Federwaage erzeugt. An einem dafür vorgesehen Rad kann der Druck so lange verändert werden, bis die zwei sichtbaren Halbkreise sich an den Innenkanten berühren [146].

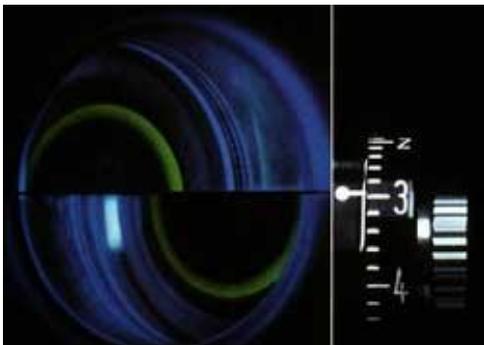


Abbildung 9- Ablesen des Messwertes am Goldmann-Tonometer [147]

Es konnte gezeigt werden, dass die Augeninnendruckwerte bei dieser Methode durch die ZHD beeinflusst werden. Bei niedriger zentraler Hornhautdicke wird der Augeninnendruck unterschätzt, wohingegen er bei hoher zentraler Hornhautdicke überschätzt wird [148].

2.5 Auswertung

Zur übersichtlichen Darstellung wurden die erhobenen Daten in die Tabellenkalkulation Excel eingepflegt (Microsoft Office 365). Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 22, die grafische Aufarbeitung wiederum mittels Excel und GraphPad Prism 5.0b.

Zu Beginn erfolgte die Analyse der einzelnen Datenreihen hinsichtlich Median, Mittelwert, Standardabweichung, Varianz, Maximum, Minimum und die tabellarische Darstellung der Ergebnisse. Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test, aufgrund der kleinen Stichprobengröße ergänzt durch den Shapiro-Wilk-Test [149]. Bei $p < 0,05$ wurde die Hypothese der Normalverteilung verworfen.

Anschließend wurde zum Vergleich von Patienten- und Kontrollgruppe für normalverteilte Variablen zunächst der Levene-Test zur Überprüfung der Varianzgleichheit und dann der T-Test für unabhängige Stichproben mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt.

Für nicht normalverteilte Werte kam der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben mit ebenfalls einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ zur Anwendung.

Aufgrund der multiplen Testung mit dem ORA wurde zur Vermeidung einer Kumulation des Fehlers 1. Art die Überprüfung der Signifikanz nach der Bonferroni-Holm-Methode durchgeführt.

Zur Begründung: Das Signifikanzniveau α begrenzt die Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Dies funktioniert jedoch nur beim Testen einer Variablen mit einem Signifikanztest. Werden mehrere Tests zum gleichen Niveau α durchgeführt, das heißt mehrere Hypothesen gleichzeitig untersucht, so kontrolliert das Signifikanzniveau zwar die individuelle Irrtumswahrscheinlichkeit für jeden Test, nicht jedoch die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit. Diese ist in diesem Fall nämlich größer als α . Die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit, das heißt die Wahrscheinlichkeit mindestens eine Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen wird beschrieben durch die Formel: $1 - (1 - \alpha)^k$ [150]. Das würde im Falle des ORA mit vier getesteten Variablen ($k=4$) und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ bedeuten: $1 - (1 - 0,05)^4 = 0,185$. Also die Wahrscheinlichkeit eine Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen liegt bei 18,5%. Für kleine Testzahlen (<5) bietet die Bonferroni-Holm-Methode eine ausreichende Reliabilität [151].

Die Korrektur erfolgte nach folgendem Prinzip. Die Signifikanzen wurden vom kleinsten zum größten p geordnet. Anschließend wurde der kleinste Signifikanzwert mit k multipliziert, der

folgende mit $k-1$, usw. Nun wurde für die neu errechneten Signifikanzwerte geprüft, ob sie weiterhin innerhalb des Signifikanzniveaus α liegen. War dies der Fall, wurde unter Erhaltung des ursprünglichen p die Nullhypothese abgelehnt. Falls nicht, wurde nun die Nullhypothese angenommen.

Innerhalb der statistischen Auswertung mittels Diagrammen wurde vorwiegend auf sogenannte Boxplot-Diagramme zurückgegriffen. Die Box umfasst dabei alle Werte zwischen dem 25%- und dem 75%-Perzentil. Der dicke waagerechte Balken innerhalb der Box kennzeichnet den Median. Die Querstriche oberhalb bzw. unterhalb der Box zeigen den größten bzw. kleinsten Wert einer Variablen [152].

Teilweise sind innerhalb des Boxplot-Diagrammes noch die Ergebnisse der Signifikanztestung angegeben. Diese sind wie folgt kodiert:

- ns nicht signifikant
- * $p < 0,05$
- ** $p < 0,01$
- *** $p < 0,005$

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich Patienten- und Kontrollgruppe

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Die Patientengruppe bestand aus 15 SLE-Patienten, deren Krankheit seit mindestens 10 Jahren nachweislich bestand. Es handelte sich ausschließlich um Frauen. Im Gegensatz dazu bestand die 30 Personen umfassende Vergleichsgruppe gesunder Probanden aus 26 Frauen und 4 Männern. Einen Überblick über die Altersverteilung gibt Tabelle 1.

Alter	SLE-Gruppe	Vergleichsgruppe
Mittelwert	53,27 ($\pm 9,13$)	55,13 ($\pm 3,09$)
Median	52	56
Maximum	65	60
Minimum	34	50
T-Test unabh. Stichproben	0,314	

Tabelle 1- Altersverteilung innerhalb der Gruppen

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 34 und 65 Jahren alt, wobei der Mittelwert innerhalb der normalverteilten Stichprobe bei $53,27 \pm 9,13$ Jahren, der Median bei 52 Jahren lag. Im Gegensatz dazu wurden in der Vergleichsgruppe Frauen und Männer zwischen 50 und 60 untersucht, wobei der Mittelwert in der ebenfalls normalverteilten Stichprobe bei $55,13 \pm 3,09$ Jahren lag, der Median bei 56 Jahren. Der durchgeführte T-Test für unabhängige Stichproben ergab keinen Hinweis auf signifikante Unterschiede in der Alterszusammensetzung der Gruppen.

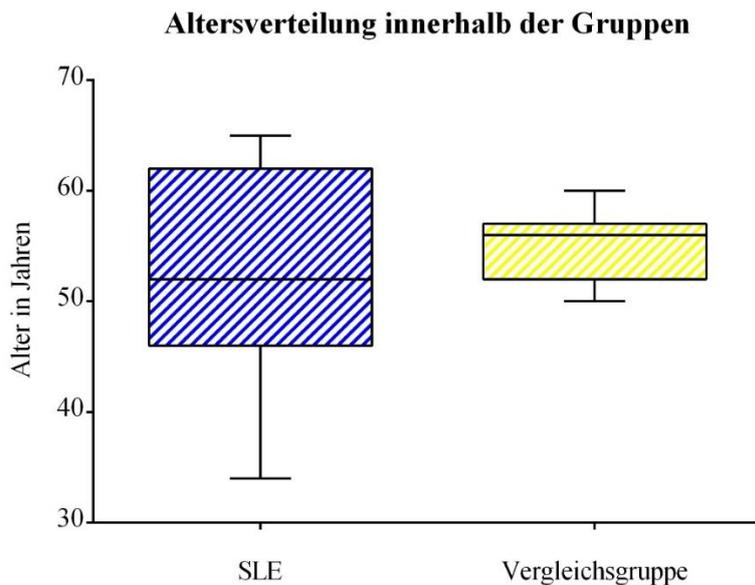


Diagramm 1- Altersverteilung - Darstellung im Boxplot-Diagramm

3.2 Krankheitsspezifische Charakteristika

Die Patienten wurden zu krankheitsspezifischen Charakteristika wie Krankheitsdauer, Medikamenteneinnahme, Begleit-/ Folgeerkrankungen, sowie Organbeteiligungen, dem letzten ANA-Antikörpertiter und dem Vorhandensein von Anti-Phospholipid-Antikörpern befragt. Dazu wurden zusätzlich Arztbriefe zu Hilfe gezogen.

Einen Überblick über eben jene Krankheitscharakteristika geben die Tabellen 2-4 und Diagramm 2.

Krankheitsdauer	SLE-Gruppe
Mittelwert	16,87 ($\pm 5,82$)
Median	15
Maximum	31
Minimum	10

Tabelle 2 - Krankheitsdauer der SLE-Erkrankten in Jahren

Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 16,9 Jahren, wobei sie sich zwischen 10 und 31 Jahren bewegte.

Organbeteiligung	Anzahl
Gelenke	11 (73%)
Niere	10 (67%)
Haut	10 (67%)
Sicca-Syndrom	8 (53%)
Raynaud-Syndrom	5 (33%)
Herz/-beutel	4 (27%)
Lunge/Pleura	3 (20%)
ZNS	3 (20%)
Muskel	3 (20%)
Leber	2 (13%)

Tabelle 3- Organbeteiligungen

Zur Erhebung der Organbeteiligung wurden sowohl die Patienten befragt, als auch Arzt- und Ambulanzbriefe zu Hilfe genommen. Dabei waren selbstverständlich Mehrfachnennungen möglich. Die meisten der SLE-Patienten (73%) klagten über Gelenkschmerzen. Auch eine Nieren- sowie Hautbeteiligung zeigte sich mit je 67% häufig. Nur knapp die Hälfte der SLE-Erkrankten (53%) klagte über Beschwerden im Bereich des Auges in Form einer Sicca-Symptomatik.

Als ANA-Antikörperwert wurde der letzte dokumentierte Laborwert zu Rate gezogen, der aufgrund der regelmäßigen Ambulanz- und Kontrolltermine der Patienten nie älter als 6 Monate war.

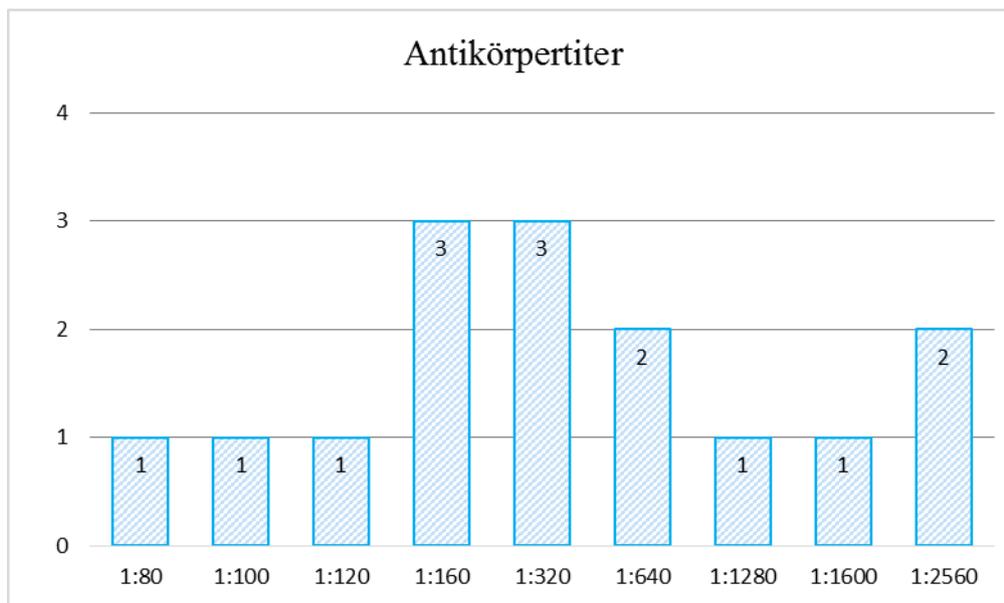


Diagramm 2- ANA-Antikörpertiter

Ab einem Wert von 1:80 kann man von einem pathologischen Antikörperwert ausgehen. Es zeigte sich also bei allen Patienten ein erhöhter Wert. Der Median lag bei 1:320.

Es wurde ebenfalls nach einem Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom gefragt. Dieses fand sich bei 7 (47%) der untersuchten Patienten.

Einen Überblick über die Medikation gibt Tabelle 4. Dabei waren natürlich Mehrfachnennungen möglich und nötig.

Medikamente	Anzahl
Prednisolon	10 (67%)
Quensyl	10 (67%)
Azathioprin	5 (33%)
Rituximab	1 (7%)
MTX	1 (7%)

Tabelle 4 - Häufigkeiten der aktuell verabreichten Medikamente innerhalb der Patientengruppe

3.3 Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchung

Die ophthalmologische Untersuchung dient in erster Linie zum Vergleich anatomisch-funktioneller Grundparameter. Damit soll ausgeschlossen werden, dass in den Hauptuntersuchungen vorkommende Unterschiede durch eben diese Grundparameter bedingt sind.

Parameter	SLE-Gruppe	Vergleichsgruppe	Signifikanz	Test
<u>Autorefraktometer</u>	Median±MAA	Median±MAA		
sphärische Refraktion (dpt)	0 (±1,43)	-0,5 (±1,14)	0,405	Mann-Whitney-U-Test
zylindrische Refraktion (dpt)	-0,5 (±0,97)	-0,75 (±0,33)	0,846	Mann-Whitney-U-Test
<u>Subjektive Refraktion</u>	Median±MAA	Median±MAA		
sphärische Refraktion (dpt)	-0,63 (±1,70)	-0,5 (±1,34)	0,718	Mann-Whitney-U-Test
zylindrische Refraktion (dpt)	-0,5 (±1,11)	-0,5 (±0,97)	0,37	Mann-Whitney-U-Test
Visus s.c.	0,45 (±0,23)	0,4 (±0,30)	0,733	Mann-Whitney-U-Test
Visus c.c.	1 (±0,11)	1 (±0,07)	0,87	Mann-Whitney-U-Test
<u>IOL-Master</u>	Mittelwert±SAW	Mittelwert±SAW		
Bulbuslänge (mm)	23,15 (±0,87)	23,38 (±0,94)	0,408	T-Test unabh. Stichproben
Vorderkammertiefe (mm)	3,22 (±0,34)	3,11 (±0,41)	0,335	T-Test unabh. Stichproben

Tabelle 5- anatomisch-funktionelle Grundparameter – MAA: mittlere absolute Abweichung, SAW: Standardabweichung

Die Messwerte des Autorefraktometers waren nicht normalverteilt, sodass im Folgenden der Median (± mittlere Abweichung) in Dioptrien (dpt) angegeben ist.

Die sphärische Refraktion betrug innerhalb der Patientengruppe 0 ($\pm 1,43$) und bewegte sich zwischen -3,75 und +2,5dpt. Die zylindrische Refraktion als die Krümmung der Hornhaut lag im Mittel bei -0,5 ($\pm 0,97$) und reichte von -5,75 bis +0,5dpt. In der Gruppe der gesunden Probanden fanden sich für die sphärische Refraktion Werte zwischen -3 und +2dpt, der Median lag bei -0,5 ($\pm 1,14$). Für die zylindrische Refraktion lagen die Werte zwischen -1,75 und 0dpt, der Median betrug hier -0,75 ($\pm 0,33$)dpt. Für beide Refraktionstypen konnte mittels des Mann-Whitney-U-Tests kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Die mittels des Seheindrucks des Patienten bestimmte, subjektive Refraktion ergab ebenfalls nicht normalverteilte Werte, weswegen auch hier im Folgenden der Median und die mittlere absolute Abweichung angegeben werden. Die Werte für die sphärische Refraktion bei der Patienten-, bzw. der Vergleichsgruppe bewegen sich zwischen -3,75 und +2dpt (Median -0,63 \pm 1,70dpt), bzw. -3 und +1dpt (Median -0,5 \pm 1,34dpt). Für die zylindrische Refraktion betragen sie zwischen -5,75 und +0dpt (Median -0,5 \pm 0,97), bzw. -2,25 und 0dpt (Median -0,5 \pm 1,11dpt). Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied im Mann-Whitney-U Test gefunden werden. Auf einen Vergleich/eine Darstellung der Werte für die Achse der zylindrischen Refraktion wird aus fehlender Relevanz verzichtet.

Auch beim Visus ohne und mit Korrektur konnten im nicht-parametrischen Test keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Durch Korrektur verbesserte sich der Visus in der Patientengruppe von 0,45 \pm 0,23 auf 1,0 \pm 0,11, in der Vergleichsgruppe von 0,4 \pm 0,3 auf 1,0 \pm 0,07.

Mit Hilfe des IOL-Masters wurden die anatomischen Parameter Bulbuslänge und Vorderkammertiefe gemessen. Hierfür ergaben sich normalverteilte Messwerte, sodass im Folgenden mit Mittelwert und Standardabweichung gearbeitet wird. In der SLE-Gruppe zeigte sich für die Bulbuslänge ein Wert von 23,15 \pm 0,87mm, für die Vorderkammertiefe 3,22 \pm 0,34mm. In der Vergleichsgruppe fanden sich 23,38 \pm 0,94mm für die Bulbuslänge und 3,11 \pm 0,41mm für die Vorderkammertiefe. Beide Wertegruppen wurden mit dem T-Test für unabhängige Stichproben auf Mittelwertgleichheit untersucht, wobei kein signifikanter Unterschied gefunden werden konnte.

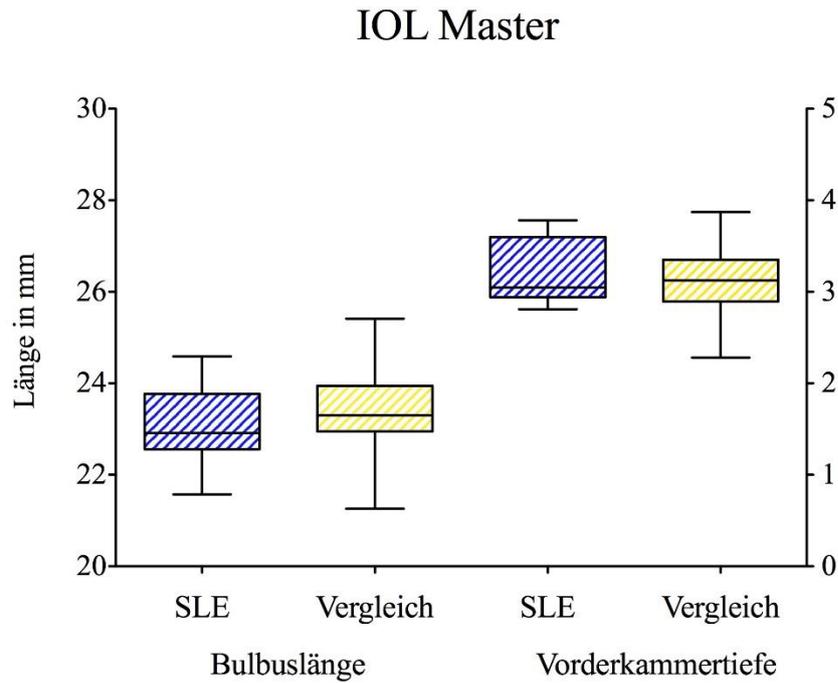


Diagramm 3- Darstellung der Messwerte des IOL-Master mittels Box-Plot-Diagrammen; Blau= SLE-Gruppe, Gelb= Vergleichsgruppe

Als letzter Teil der Untersuchung folgte die Spaltlampenuntersuchung. Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

	SLE-Gruppe (n=15)	Vergleichsgruppe (n=30)
<u>Bindehaut</u>		
unauffällig (reizfrei)	2 (13%)	17 (57%)
LIPCOF I-IV°	13 (87%)	13 (43%)
<u>Hornhaut</u>		
unauffällig (glatt, klar, spiegelnd)	15 (100%)	30 (100%)
<u>Vorderkammer</u>		
flach, reizfrei	0	2 (7%)
mitteltief, reizfrei	13 (87%)	26 (86%)
tief, reizfrei	2 (13%)	2 (7%)
<u>Iris</u>		
unauffällig (reizfrei)	15 (100%)	30 (100%)
<u>Pupille</u>		
unauffällig (rund, zentriert, spielt)	15 (100%)	29 (97%)
Anisochorie	0	1 (3%)
<u>Linse</u>		
unauffällig (klar, in Position)	7 (47%)	14 (47%)
beginnende Katarakt	8 (53%)	16 (53%)
<u>Papille</u>		
unauffällig (vital, randscharf)	7 (47%)	24 (80%)
bläss, randscharf	8 (53%)	5 (17%)
trocken	0	1 (3%)
Exkavationsfläche/Papillenfläche**	0,47±0,22	0,4±0,13
<u>Makula</u>		
unauffällig	5 (33%)	29 (97%)
Pigmentepithelverschiebung	3 (20%)	1 (3%)
sonstige Auffälligkeiten*	7 (47%)	0
<u>Netzhaut</u>		
unauffällig (liegt an)	15 (100%)	30 (100%)

Tabelle 6 - Ergebnisse der Spaltlampenuntersuchung; LIPCOF: lidkantenparallele conjunktivale Falten; *- Wallreflex, aufgelockert, Zentralreflex, stumpf; **- bei normaler Papillengröße

Während im vorderen Augenabschnitt abgesehen von einer altersbedingt beginnenden Katarakt (grauer Star) zumeist keine Auffälligkeiten gefunden wurden, zeigten sich im hinteren Augenabschnitt, also Papille und Makula betreffend, vor allem bei den SLE-Patienten vermehrt Pathologien und nur noch wenige Normalbefunde.

3.4 Ergebnisse der Druckmessung nach Goldmann

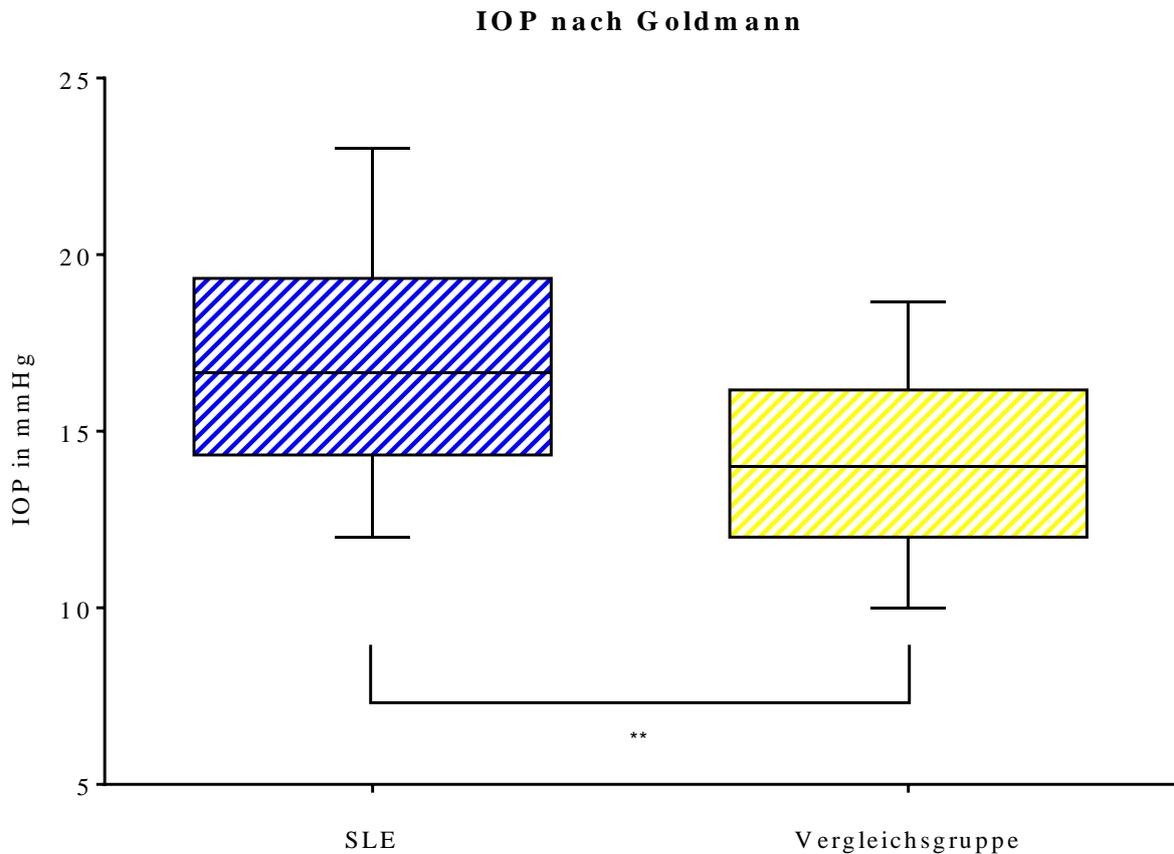


Diagramm 4- Verteilung der IOP-Werte nach Goldmann im Boxplot-Diagramm

Goldmann-IOP	SLE-Gruppe	Vergleichsgruppe	Signifikanz	Test
Mittelwert	16,96	14,18	0,005	T-Test unabh. Stichproben
Standardabweichung	2,97	2,64		
Varianz	8,84	6,98		
Maximum	23	18,67		
Minimum	12	10		

Tabelle 7- Ergebnisse der Druckmessung nach Goldmann

Die Augeninnendruckwerte nach Goldmann waren innerhalb der Studiengruppen normalverteilt, sodass im Folgenden mit Mittelwert und Standardabweichung gearbeitet wird. Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, liegt der Durchschnittswert bei der SLE-Gruppe mit $16,96 \pm 2,97 \text{ mmHg}$ gegenüber $14,18 \pm 2,64 \text{ mmHg}$ der Vergleichsgruppe deutlich höher. Dieser Unterschied konnte mittels des T-Tests für unabhängige Stichproben mit einer Signifikanz von 0,005 validiert werden. Es ist also

festzuhalten, dass die Augeninnendruckwerte mittels der Goldmann-Messung bei SLE-Patienten signifikant höhere Werte ergaben.

3.5 Ergebnisse der ORA-Messung

Die Messung mit dem ORA stellt die Kernmessung der Arbeit dar. Daher sei an dieser Stelle etwas ausführlicher auf die Ergebnisse eingegangen. Einen Überblick gewähren Tabelle 8 und Diagramm 5.

IOPcc (mmHg)	SLE-Gruppe	Vergleichsgruppe	Signifikanz	Test
n=	15	30		
Mittelwert	15,17	12,05	0,000308	T-Test unabh. Stichproben
Standardabweichung	2,39	2,43		
Varianz	5,72	5,89		
Maximum	19,5	16,5		
Minimum	10,8	7,5		
IOPg (mmHg)	SLE-Gruppe	Vergleichsgruppe	Signifikanz	Test
n=	15	30		
Mittelwert	15,07	12,85	0,004	T-Test unabh. Stichproben
Standardabweichung	2,12	2,55		
Varianz	4,49	6,5		
Maximum	18	18,3		
Minimum	11,5	8,3		
CRF (mmHg)	SLE-Gruppe	Vergleichsgruppe	Signifikanz	Test
n=	15	30		
Mittelwert	10,26	10,79	0,283	T-Test unabh. Stichproben
Standardabweichung	1,59	1,35		
Varianz	2,54	1,82		
Maximum	13	13,8		
Minimum	8	8,3		
CH (mmHg)	SLE-Gruppe	Vergleichsgruppe	Signifikanz	Test
n=	15	29		
Mittelwert	10,2	11,49	0,016	T-Test unabh. Stichproben
Standardabweichung	1,66	1,34		
Varianz	2,74	1,79		
Maximum	13	14,8		
Minimum	7,5	9		

Tabelle 8- Ergebnisse der ORA-Messung, Patienten- und Vergleichsgruppe im Vergleich. Angabe der Signifikanzen nach Überprüfung mittels der Bonferroni-Holm-Methode.

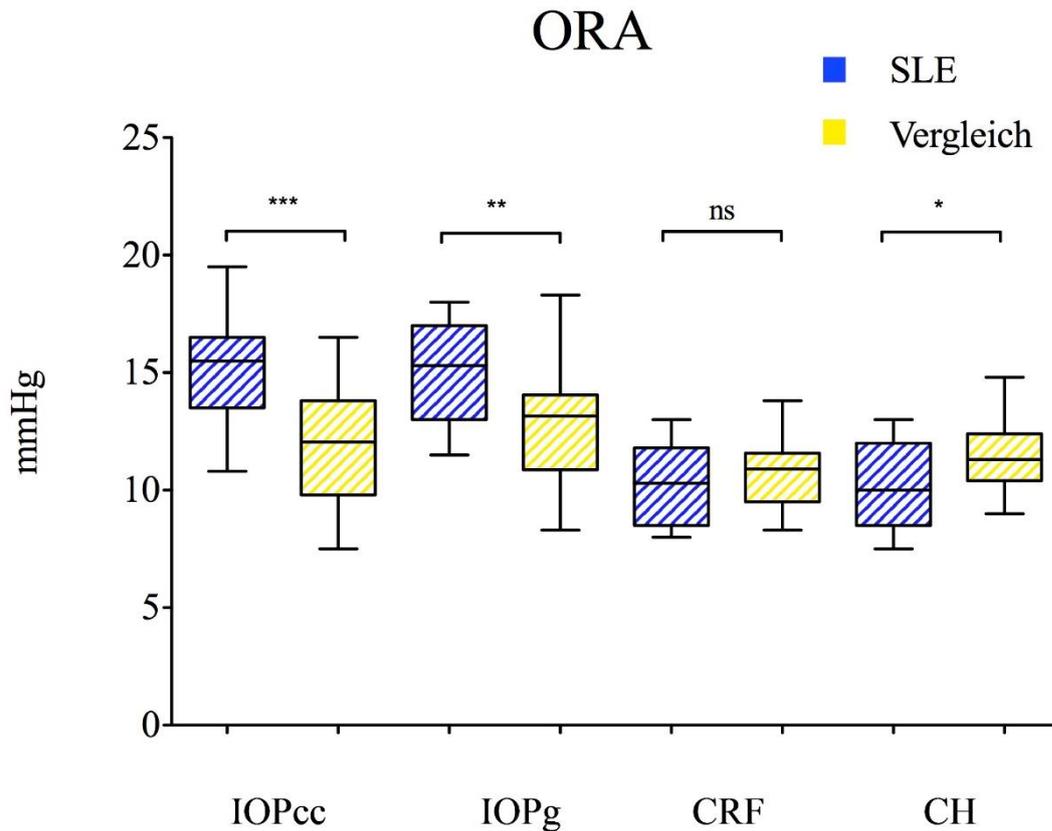


Diagramm 5 - Darstellung der Messwerte und Signifikanzen im Boxplot-Diagramm

Tabelle 8 und Diagramm 5 zeigen deutlich die Unterschiede zwischen SLE- und Vergleichsgruppe. Für alle Variablen konnte eine Normalverteilung angenommen werden.

Für IOP_{cc} lag der Mittelwert bei den SLE-Patienten mit $15,17 \pm 2,39$ mmHg deutlich höher als in der Vergleichsgruppe mit $12,05 \pm 2,43$ mmHg ($p=0,000308$). Gleiches konnte für IOP_g gezeigt werden mit Werten von $15,07 \pm 2,12$ mmHg zu $12,85 \pm 2,43$ mmHg ($p=0,004$).

Die Messwerte für CH lagen im Mittel bei $10,2 \pm 1,66$ mmHg, bzw. $11,49 \pm 1,34$ mmHg ($p=0,016$). Damit haben also die SLE-Patienten eine signifikant niedrigere corneale Hysterese als die gesunden Probanden.

Nach der Bonferroni-Holm-Korrektur ergaben sich für die Variablen, geordnet von der größten Signifikanz zur kleinsten: IOP_{cc}: $p=0,00123$, IOP_g: $p=0,012$ und CH: $p=0,032$, womit alle nach wie vor das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ erfüllen.

Beim CRF konnte kein Unterschied gefunden werden, die Mittelwerte lagen hier bei $10,26 \pm 1,59$ mmHg für die SLE-Patienten, bzw. $10,79 \pm 1,35$ mmHg für die Kontrollen.

3.6 Ergebnisse der Pentacam-Messung

Die Ergebnisse der Hornhautdicke-Messung waren innerhalb der Studienpopulation normalverteilt, weshalb im Folgenden mit Mittelwert und Standardabweichung gearbeitet wird.

Hornhautdicke (in μm)	SLE-Gruppe	Vergleichsgruppe	Signifikanz	Test
Mittelwert	554,53	554,23	0,981	T-Test unabh. Stichproben
Standardabweichung	36,26	45,64		
Maximum	610	697		
Minimum	498	455		

Tabelle 9- Statistische Auswertung der Messwerte für die Hornhautdicke in μm

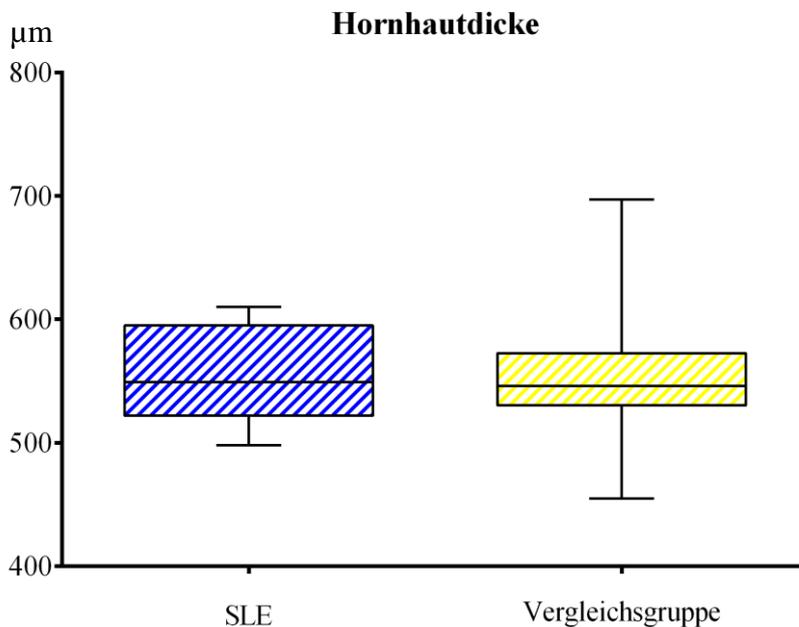


Diagramm 6 - Darstellung der Messwerte für Hornhautdicke im Boxplot-Diagramm

Es zeigte sich innerhalb der zwei Studiengruppen kein signifikanter Unterschied in der Hornhautdicke, ganz im Gegenteil – es zeigte sich fast eine Mittelwertgleichheit bei ca. 554 μm . Im Boxplot-Diagramm lässt sich deutlich die größere Spannweite der Messwerte in der Vergleichsgruppe erkennen. Die Signifikanztestung erfolgte mit dem T-Test für unabhängige Stichproben.

4. Diskussion

Mit dieser Studie wurde zum Ziel gesetzt zu überprüfen, ob und welche Unterschiede es bezüglich der biomechanischen Hornhautparameter zwischen gesunden Probanden und SLE-Patienten gibt und ob sie sich von denen einer türkischen Studienpopulation unterscheiden. Es konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Wie diese im Einzelnen zu interpretieren sind und wie der Vergleich mit anderen Studien ausfällt, soll im Folgenden abgehandelt werden.

4.1 Diskussion der Studienziele und -planung

Um weitere Gesichtspunkte und Möglichkeiten künftiger Zusammenarbeit zwischen Rheumatologie, Dermatologie und Augenheilkunde aufzudecken wurde eine Studie mit 15 Lupus erythematoses Patienten und 30 gesunden Kontrollen geplant und durchgeführt. Um heraus zu finden, ob es zwischen Erkrankten und Gesunden Unterschiede in der cornealen Biomechanik gibt und auszuschließen, dass diese aus anatomischen Veränderungen resultieren, war es nötig über die Messung mit dem ORA hinaus augenärztliche Standarduntersuchungen und Messungen durchzuführen. Primäres Studienziel war jedoch der Nachweis von Veränderungen hinsichtlich der Biomechanik der Hornhaut.

Um die Ergebnisse möglichst auf die Erkrankung und nicht auf andere Einflussgrößen wie Alter oder Begleiterkrankungen zurückführen zu können, wurden feste Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

4.1.1 Diskussion der Studienhypothese

Dass Augenveränderungen bei systemischem Lupus erythematoses auftreten, ist bekannt und wurde in der Einleitung ausführlich beschrieben. Darüber hinaus zeigt eine relativ neue Studie auch, dass es möglicherweise Unterschiede die Hornhautbiomechanik betreffend gibt [106]. Diese Veränderungen sind auch Folge der systemischen und lokalen Entzündung.

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen stellten wir die These auf, dass bei mitteleuropäischen SLE-Patienten die Biomechanik der Hornhaut verändert ist und dies mittels des ORA nachgewiesen werden kann.

Die Ausschlusskriterien dienten dazu, als Vergleichsgruppe eine gesunde Population zu untersuchen und die Beeinflussung durch Krankheiten, Medikamente oder Rauchen gering zu halten. Die Einschlusskriterien für die SLE-Patienten stellten sicher, dass die Krankheit ausreichend lange bestand, um Veränderungen hervorzurufen und die Beeinflussung der Messwerte durch andere schwerwiegende systemische Erkrankungen gering gehalten wurde.

Der Umfang dieser Studie kann mit 15 Patienten als relativ gering angesehen werden. Jedoch unter Beachtung der geringen Prävalenz des Lupus erythematoses und der strengen Einschlusskriterien, sowie der von Patienten berichteten geringen Bereitschaft noch über die notwendigen Arztbesuche hinaus an Studien teilzunehmen, liegt diese Zahl im Rahmen des Möglichen. Auch Yazici et al. [106] untersuchten in ihrer an der Uniklinik angelegten Studie nur 30 Patienten. Jedoch waren deren Ein- und Ausschlusskriterien weniger streng. Ob jedoch eine deutschlandweite Multizentren-Studie noch zuverlässigere und allgemeingültigere Daten zu Tage fördern könnte, ist eher fraglich.

4.1.2 Diskussion der Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Durchführung der Untersuchung war die schriftliche Einverständniserklärung der Teilnehmer. Dies entspricht der Richtlinie guter klinischer Forschung und die entsprechenden Unterlagen wurden von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin validiert. Als Einschlusskriterium für die Kontrollgruppe galt darüber hinaus ein entsprechendes Alter zwischen 50 und 60 Jahren.

Um krankheitsspezifische Aussagen zu treffen, wurden bei den SLE-Patienten die einzelnen Diagnosekriterien erfragt, wobei es unerheblich war, ob diese in der Vergangenheit oder aktuell vorlagen. Weiteres Kriterium war der Nachweis von ANA, obwohl diese zur Diagnosestellung eines SLE nicht unbedingt vorhanden sein müssen, aber einen Anhaltspunkt für die Krankheitsaktivität bieten. Eine Bestimmung der Antikörper vor Ort war aus Kostengründen und organisatorischen Gesichtspunkten leider im Rahmen dieser Studie nicht möglich. Da die Patienten sich aber in regelmäßiger klinischer Kontrolle befanden und somit immer ein Wert bereitstand, der nicht älter als 6 Monate war, kann dies als ausreichend angesehen werden.

Es wäre jedoch für weitere und größer angelegte Studien durchaus interessant zu untersuchen, ob bezüglich der biomechanischen Veränderungen eine Dynamik besteht und ob die Veränderungen mit dem Antikörpertiter zum Zeitpunkt der Untersuchung korrelieren.

4.1.3 Diskussion der Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien dienen dazu, die Beeinflussung der Messergebnisse durch Komorbidität, bzw. anatomisch-okuläre Veränderungen so gering wie möglich zu halten und ermittelte Unterschiede möglichst auf die durch die Krankheit verursachten Veränderungen zurückführen zu können.

Das Ausschlusskriterium der Krebserkrankungen ergibt sich aus folgender Überlegung: Krebserkrankungen sind bis auf wenige Ausnahmen Erkrankungen, die auf den gesamten Organismus über Streuung in die Blutbahn übergreifen können. Somit ist auch eine Beeinflussung okulärer Parameter nie sicher auszuschließen. Des Weiteren erfordern Krebserkrankungen oft ein strenges Behandlungsregime mit Bestrahlung oder Chemotherapie, bei dem nicht ausgeschlossen werden kann, dass dabei das Auge beeinflusst wird.

Betreffend des Ausschlusskriteriums Diabetes mellitus konnten Scheler et al. zeigen, dass mit erhöhtem HbA1c, dem Zuckerlangzeitparameter, auch CH und CRF ansteigen, was auf eine erhöhte Viskosität der Grundsubstanz und eine erhöhte Dämpfungskapazität der Hornhaut zurückgeht [113]. Deshalb wurden die Patienten explizit nach einem Diabetes gefragt und die mitgebrachten Laborwerte dahingehend untersucht.

Einen Einfluss der Fehlsichtigkeit untersuchten Shen et al., die keinen signifikanten Unterschied zwischen schwach fehsichtigen (+0,25dpt bis -2,75dpt) und stark kurzsichtigen (-3dpt bis -6dpt) Probanden hinsichtlich der cornealen Hysterese feststellen konnten [102]. Um jedoch den Einfluss durch Kurzsichtigkeit eventuell entstehender Veränderungen an der Hornhaut gering zu halten, setzten wir die Grenze bei -4dpt.

Der Ausschluss aller Patienten mit vorbestehenden Augenerkrankungen, wie Katarakt (Linsentrübungen) oder Glaukom, sowie vorangegangenen Augenoperationen scheint selbstverständlich. Altersbedingte Veränderungen wie eine beginnende kortikonukleäre Katarakt (beginnende Linsentrübung) führten jedoch nicht zum Ausschluss. Ebenso wenig die Symptome eines trockenen Auges, da dies als Teil der Augenbeteiligung bei SLE angesehen werden kann.

4.1.4 Untersuchung mit dem ORA

Bei der Messung mit dem ORA ist darauf zu achten, dass die vier nötigen Messwerte eines Auges innerhalb einer kurzen Zeitspanne durchgeführt werden, da der Tränenfilm einen entscheidenden

Einfluss auf die Messwerte des ORA hat. Dies kommt durch eine veränderte Reflexion des Lichtsignals an einem gestörten Tränenfilm zu Stande. Die Einzelmessungen sollten daher innerhalb von 20 Sekunden durchgeführt oder andernfalls beziehungsweise beim Wechsel von rechts auf links eine Pause eingelegt werden [153]. Darauf wurde bei der Durchführung der Messungen geachtet.

Ob die Messergebnisse tageszeitlichen Schwankung unterliegen, untersuchten Laiquzzaman et al. Sie konnten dabei keine signifikanten Unterschiede feststellen [154]. Nichts desto trotz fanden die in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen alle zwischen 14 und 16 Uhr statt. Eine weitere Überlegung ist, ob die Reihenfolge der Untersuchungen eine Rolle spielt, also ob beispielsweise die Verabreichung von betäubenden Fluoreszein-Augentropfen einen Einfluss auf die Messwerte des ORA hat. Hält man sich die Messweise des ORA vor Augen, so müsste man zu dem Schluss kommen, dass dies nicht der Fall sein sollte. Auch Ehongo et al. konnten eine Beeinflussung widerlegen [155], sodass keine spezifische Reihenfolge der Untersuchungen angestrebt wurde.

4.1.5 Weitere Einflussgrößen

In der statistischen Analyse konnte gezeigt werden, dass sich die Gruppen hinsichtlich des Alters nicht signifikant unterscheiden. Dies ist für die Verlässlichkeit der Studie wichtig, da unter anderem bei der ORA-Messung altersspezifische Veränderungen beschrieben worden sind: Die CH_{kor} sinkt um 0,25mmHg pro Lebensdekade, der CRF_{kor} um 0,29mmHg pro Lebensdekade [156].

Bei klinischen Studien, in denen diverse Messungen eine Rolle spielen, stellt sich immer auch die Frage nach Lerneffekten als mögliche Einflussgröße. Als Lerneffekt bezeichnet man die Steigerung der Empfindlichkeit von der Erstuntersuchung zu Folgeuntersuchungen. Da die einzelnen Untersuchungen pro Patient jedoch nur einmal durchgeführt wurden und die Testarten unterschiedlich sind, kann angenommen werden, dass Lerneffekte keine relevante Rolle spielten.

Bei einer Dauer der einzelnen Tests von weniger als fünf Minuten und einer Gesamtdauer meist um 70 Minuten, sowie kurzen Pausen zwischen den einzelnen Untersuchungen, kann trotz schwerer Verifizierbarkeit von Ermüdungserscheinungen davon ausgegangen werden, dass die Effekte durch Ermüdung als nicht relevant eingestuft werden können. Dafür spricht auch, dass von keinem der Teilnehmer eine zusätzliche Pause gewünscht wurde.

4.2 Diskussion der Untersuchungsmethode

Die Messmethode des ORA bietet eine hohe Verlässlichkeit. Die intraindividuellen Schwankungen (also bei wiederholten Messungen ein- und desselben Probanden) sind Studien zu Folge äußerst gering [156].

Neuere Softwareversionen (ab Version 2.04) als die Genutzte bieten einen Wave-Form-Score als Hilfsmittel, der die Qualitäts-Beurteilung der durchgeführten Messung erleichtern soll. Da dies nicht zur Verfügung stand, musste sich an den allgemein ausgegebenen Qualitätsmerkmalen für eine gute Messung orientiert werden. Wie zum Beispiel der Beschaffenheit der Flächen, der Höhe der Kurve, sowie dem Abstand und der Höhe der Maxima [118]. Andere Studien konnten zeigen, dass der aus den vier Einzelwerten errechnete Mittelwert und der beste Einzelmesswert (gemessen am besten Wave-Form-Score) sich nicht signifikant voneinander unterscheiden [121].

4.3 Interpretation der anatomisch-ophthalmologischen Befunde

Wie im Ergebnisteil beschrieben gab es bei den meisten Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied zwischen Vergleichs- und SLE-Gruppe. So kann man also davon ausgehen, dass in der ORA-Messung gefundene Unterschiede nicht auf Unterschieden in den anatomischen und funktionellen Parametern beruhen. Die Ergebnisse der objektiven sowie subjektiven Refraktionsmessung, der Visusbestimmung mit und ohne Korrektur, der Vermessung des Augapfels hinsichtlich Vorderkammertiefe und Bulbuslänge, der Hornhautdickemessung (deren Werte mit $554,53 \pm 36,26 \mu\text{m}$ bzw. $554,23 \pm 46,64 \mu\text{m}$ für SLE- bzw. Vergleichsgruppe auch im Normbereich von $544 \pm 37,3 \mu\text{m}$ liegen) [135] und der mit der Pentacam gemessenen Vorderkammertiefe unterscheiden sich nicht signifikant, sodass die Ausgangslage beider Gruppen diesbezüglich als gleich angesehen werden kann.

Die Spaltlampenuntersuchung der Augenabschnitte wurde durch zwei erfahrene Augenärzte (Frau Dr. M. Heinke und Frau Dr. N. Zimmermann) durchgeführt. Die Untersuchung folgte einem festen Schema und befasste sich immer mit den identischen Kriterien, sodass von einer geringen Inter- und Intra-Observer-Variabilität ausgegangen werden kann (d.h., dass die erhobenen Befunde derselben, wie auch zwischen beiden Augenärztinnen nicht von signifikanter Unterschiedlichkeit sind). Bezüglich der Ergebnisse der Augenspiegelung fiel auf, dass bei den SLE-Patienten häufig eine Pathologie im Bereich der Makula (der Stelle des schärfsten Sehens) und des Sehnervenkopfes zu finden war. Dies kann zum einen durch Durchblutungsstörungen im Rahmen

eines Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndroms (sechs der acht Patienten mit auffälliger Papille wiesen dieses auf), als auch durch Medikamente bedingt sein. Es ist erwiesen, dass insbesondere die Einnahme des Antimalariamittels Quensyl® zu Veränderungen am Augenhintergrund führen kann [157].

Auch konnte gezeigt werden, dass 87% der Prozent der SLE-Patienten mit den lidparallelen Bindehautfalten (LIPCOF) Zeichen eines trockenen Auges aufwiesen. Wie in der Einleitung erwähnt, geben Studien dafür Prävalenzen um die 70% an und weisen das Sicca-Syndrom als häufigstes Symptom am Auge aus.

Die nach Goldmann gemessenen Augeninnendruckwerte zeigten bei den SLE-Patienten signifikant höhere Werte ($16,96 \pm 2,97 \text{ mmHg}$) als in der Vergleichsgruppe ($14,18 \pm 2,64 \text{ mmHg}$). Dennoch lagen beide Werte im Normbereich ($10\text{-}21 \text{ mmHg}$). Es ist bekannt, dass insbesondere unter der Therapie mit Glukokortikoiden (wie Cortison oder Prednisolon), die auch innerhalb der Patientengruppe verbreitet ist (10 von 15 Patienten), häufiger erhöhte Augeninnendruckwerte und Katarakte (Linsentrübungen) auftreten können. Es kann also nicht sicher gesagt werden, ob die signifikant höheren Augeninnendruckwerte Folge der Erkrankung oder Folge der Therapie oder möglicherweise eine Kombination beider Faktoren sind [158].

4.4 Interpretation der ORA-Messergebnisse

Die Ergebnisse der Augeninnendruckmessung mit dem ORA spiegeln die Ergebnisse der Augeninnendruckmessung nach Goldmann wieder. Sowohl beim Goldmann-ähnlichen IOP_g (SLE-Gruppe $15,07 \pm 2,12 \text{ mmHg}$ zu Vergleichsgruppe $12,85 \pm 2,55 \text{ mmHg}$), als auch beim hornhautkompensierten IOP_{cc} ($15,17 \pm 2,39 \text{ mmHg}$ zu $12,05 \pm 2,43 \text{ mmHg}$) konnten für die SLE-Gruppe signifikant höhere Werte gemessen werden. Da die Hornhautdicke in beiden Gruppen annähernd gleich war, war eine Bestätigung der Ergebnisse des IOP_g durch den Hornhautdicke unabhängigen IOP_{cc} zu erwarten. Es fällt auf, dass die mit dem ORA gemessenen Goldmann-ähnlichen IOP_g -Werte geringer ausfallen, als die direkt nach dem Goldmann-Prinzip gemessenen Werte ($15,07 \pm 2,12 \text{ mmHg}$ zu $16,96 \pm 2,97 \text{ mmHg}$ und $12,85 \pm 2,55 \text{ mmHg}$ zu $14,18 \pm 2,64 \text{ mmHg}$). Obgleich sich schon mehrfach Studien mit diesem Problem beschäftigt haben, kamen sie zu keinem eindeutigen Ergebnis. Teilweise konnten signifikant höhere IOP_g -Werte gefunden werden [159], teilweise kein signifikanter Unterschied [160].

Es konnte ein signifikanter Unterschied für die corneale Hysterese zwischen SLE-Patienten und der Vergleichsgruppe gefunden werden. Die CH lag bei den Patienten mit $10,2 \pm 1,66 \text{ mmHg}$ (gegenüber $11,49 \pm 1,34 \text{ mmHg}$ der Vergleichsgruppe) niedriger. Das heißt, die viskösen Widerstände innerhalb der Schichten der Hornhaut und die Dämpfungskapazität der Hornhaut sind geringer und damit ist sie auch weniger widerstands- und kompensationsfähig gegenüber schwankenden Augeninnendruckwerten [118].

Die gemessenen Werte für die corneale Hysterese lagen mit $10,2 \pm 1,66 \text{ mmHg}$ für die SLE-, bzw. $11,49 \pm 1,34 \text{ mmHg}$ für die Vergleichsgruppe oberhalb des von verschiedenen Studien vorgeschlagenen Normbereichs von $9,6-9,8 \text{ mmHg}$ [116, 117, 124]. Ein Grund dafür kann die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienpopulation sein. Während die Studien von Luce et al. und Sullivan-Mee et al. im Südwesten der USA stattfanden, wo von einem erhöhten Anteil hispanischer Studienprobanden auszugehen ist, wurden für diese Studie nur Probanden und Patienten kaukasischer Herkunft und weißer Hautfarbe untersucht. Haseltine et al. konnten zeigen, dass die CH-Werte hispanischer Probanden niedriger als die Weißer sind [161]. Leite et al. untersuchten in ihrer Studie weiße Probanden hinsichtlich der CH und fanden dort einen Mittelwert von $10,4 \text{ mmHg}$, was gut dem vorliegenden Ergebnis entspricht. Sie konnten auch den Grund für die unterschiedlichen Werte der einzelnen Populationen finden, der in der unterschiedlichen Hornhautdicke begründet liegt. So haben Weiße eine signifikant dickere Hornhaut als Schwarze oder Hispanier. Untersucht man die CH von Probanden mit den gleichen Hornhautdicken innerhalb der unterschiedlichen Gruppen, so gibt es keinen signifikanten Unterschied die CH oder den CRF betreffend [162].

In dieser Studie gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des cornealen Resistenzfaktors, der jedoch für beide Gruppen in den vorgeschlagenen Referenzbereichen von Medeiros et al. ($9,75 \pm 1,75 \text{ mmHg}$) [128], bzw. Leite et al. ($10,7 \text{ mmHg}$) [162] lag. Dies bedeutet, dass die Hornhaut von SLE-Patienten dem abgegebenen Luftstoß den gleichen Gesamtwiderstand entgegensetzt, wie die Hornhaut gesunder Probanden. Das heißt, der Widerstand resultierend aus dem Schichtaufbau und den Anziehungskräften innerhalb der Schichten wird durch den SLE nicht beeinflusst.

Es bleibt also zusammenfassend zu sagen, dass zwar der CRF, ein Maß für den Gesamtwiderstand der Hornhaut [125], bei SLE-Patienten nicht beeinflusst ist, jedoch die viskösen Widerstände geringer ausgeprägt sind, als bei gesunden Probanden. Dies führt unter Umständen zu einer

verminderten Dämpfungsfähigkeit gegenüber schädlichen und schwankenden Augeninnendruckwerten [118].

4.5 Vergleich mit anderen Studien

Es gibt bisher nur eine Studie, die sich den Veränderungen der biomechanischen Parameter der Hornhaut bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses widmet. Daher wird an dieser Stelle kurz auf Studien eingegangen, die sich mit den Hornhautveränderungen bei anderen Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises befassen.

Prata et al. überprüften die Augen von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) auf biomechanische Veränderungen. Mit einem mittleren Alter von 55,1 Jahren waren diese den Patienten dieser Studie hinsichtlich des Alters relativ ähnlich. Statistische Unterschiede ergaben sich hinsichtlich des intraokularen Drucks, wobei die RA-Patienten niedrigere IOP-Werte aufwiesen, als die gesunden Kontrollen (10,4mmHg zu 12,7mmHg). Ein Unterschied konnte auch bezüglich der cornealen Hysterese gefunden werden. Auch hier wiesen die Erkrankten niedrigere Werte auf, als die gesunden Kontrollen (9,5mmHg zu 10,3mmHg). Dahingehend gibt es also eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Ein Unterschied bezüglich des CRF konnten auch Prata et al. nicht finden [111].

Emre et al. untersuchten die Veränderungen der biomechanischen Hornhautparameter bei Patienten mit Sklerodermie. Auch hier war das Alter der Patienten mit 51,7 Jahren ähnlich dieser Studie. Signifikante Unterschiede wurden gefunden betreffend des IOP_g . Hier hatten die Sklerodermie-Patienten höhere Augeninnendruckwerte als die Kontrollen (15,9mmHg zu 14,1mmHg). Einen weiteren signifikanten Unterschied gab es beim cornealen Resistenzfaktor, der bei den Sklerodermie-Patienten höhere Werte hervorbrachte, als bei den Kontrollen (10,0mmHg zu 9,2mmHg). Signifikante Unterschiede hinsichtlich CH, IOP_{cc} oder dem nach Goldmann gemessenen IOP wurden nicht gefunden [110].

Kommen wir nun zu der Studie die sich dem Lupus erythematoses widmet. Yazici et al. führten diese Studie 2009/2010 in der Türkei durch und veröffentlichten sie 2011. Es wurden Patienten im Alter von $45,6 \pm 2,8$ Jahren und Kontrollen im Alter von $45,1 \pm 3,3$ Jahren untersucht. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug $9,9 \pm 3,2$ Jahre. Es wurden alle vier Parameter des ORA, sowie die zentrale Hornhautdicke, die Bulbuslänge und der mit dem Goldmann-Tonometer gemessene Augeninnendruck evaluiert.

Signifikante Unterschiede fanden sich hinsichtlich IOP_g, CRF (p jeweils <0,001) und CH (p<0,02). So war der IOP_g bei den SLE-Patienten signifikant niedriger als bei den altersgleichen Kontrollen (13,9±2,9mmHg zu 15,5±3,2mmHg). Den CRF betreffend konnten in der SLE-Gruppe niedrigere Werte gefunden werden (9,7±1,1mmHg zu 11,9±1,5mmHg). Bezüglich der cornealen Hysterese lagen die Werte bei den SLE-Patienten ebenfalls niedriger als bei den Kontrollen (10,2±0,6mmHg zu 11,3±1,3mmHg). Alle anderen untersuchten Werte ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es bleibt also zusammenfassend zu sagen, dass in dieser Studie SLE-Patienten signifikant niedrigere Werte in IOP_g, CRF und CH aufwiesen [106].

Es ist somit festzustellen, dass Gemeinsamkeiten und Unterschiede mit den Ergebnissen dieser Studie vorliegen. Als Gemeinsamkeit kann das Ergebnis die corneale Hysterese betreffend angesehen werden, die bei der SLE-Gruppe niedrigere Werte erbrachte. Hinsichtlich des CRF konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden, jedoch bestätigt auch die Tendenz dieser Studie das Ergebnis, dass auch dieser Wert in der Patientengruppe niedriger ist. Unterschiede finden sich hinsichtlich der Studienpopulation. Die Patienten dieser Studie waren im Mittel fast 10 Jahre älter, als bei Yazici et al. und auch die Erkrankungsdauer war mit durchschnittlich 16,9±5,28 Jahren länger. Der größte Unterschied aber findet sich bezüglich des Augeninnendrucks. Während Yazici et al. signifikant niedrigere Augeninnendruckwerte mittels des IOP_g für die SLE-Patienten fanden, konnten in dieser Studie mit allen Messwerten (IOP_g, IOP_{cc}, Goldmann-IOP) signifikant höhere Augeninnendruckwerte gezeigt werden. Wie ist dies zu erklären? Wahrscheinlich nicht durch das niedrigere Alter oder die kürzere Erkrankungsdauer. Ein Erklärungsansatz könnte wiederum die Herkunft des Patientenkollektivs sein. Eine andere Möglichkeit wäre das unterschiedliche Therapieregime. Es ist bekannt, dass eine Glukokortikoid-Therapie die Entstehung eines Glaukoms fördert und damit auch zu höheren Augeninnendruckwerten führen kann. In Deutschland sind Glukokortikoide in der Therapie von Autoimmunerkrankungen weit verbreitet und werden oft dauerhaft eingesetzt. Yazici et al. machen keine Angaben zum Therapieregime der Patienten.

Um heraus zu finden, ob die Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsauswirkungen des SLE in verschiedenen ethnischen Gruppen in verschiedene Richtungen gehen und ob die Therapie einen entscheidenden Einfluss auf die Veränderungen des Augeninnendrucks hat oder ob diese krankheitsbedingt sind, ist es nötig weitere, größer angelegte und vergleichende Studien durchzuführen.

Allgemein bleibt festzuhalten, dass im Vergleich zu den aufgeführten Studien in der vorliegenden Untersuchung verstärkt auf die Einhaltung und Überprüfung von Ein- und Ausschlusskriterien geachtet wurde, um möglichst auf den SLE zurückführbare Veränderungen registrieren zu können.

4.6 Fazit

Seit Längerem ist bekannt, dass der SLE auch die Augen betreffen und dort zu Veränderungen führen kann. Ziel meiner Arbeit war es heraus zu finden, ob es dadurch auch zu Veränderungen der Hornhaut-Biomechanik kommt, bzw. ob die für eine türkische Population durchgeführte Studie auch auf mitteleuropäische Patienten angewendet werden kann. Mit dem ORA steht seit 2005 zu diesem Zweck ein verlässliches und leicht zu handhabendes Gerät zur Verfügung. Fest steht nach dieser Arbeit zunächst, dass der Lupus erythematodes die biomechanischen Parameter der Hornhaut beeinflusst. In welchem Maß und welche Richtung muss durch künftige Studien unterstrichen oder ergänzt werden. Die Messung der Biomechanik sollte in die Beurteilung und Erhebung augenärztlicher Verlaufskontrollen und Augendruckmessungen einbezogen werden und bei der Planung von refraktiver Hornhautchirurgie Berücksichtigung finden.

Abkürzungsverzeichnis

ANA	Antinukleäre Antikörper
APZ	Antigenpräsentierende Zelle
CH	Corneale Hysterese
CRF	Cornealer Resistenzfaktor
ds-DNS	Doppelstrang-DNS
IOL	Intraokularlinsen
IOP	Intraocular pressure = Augeninnendruck
IOP _g	Goldmann adapted intraocular pressure = Goldmannadaptierter Augeninnendruck
IOP _{cc}	Cornea compensated intraocular pressure = Hornhautkompensierter Augeninnendruck
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
ORA	Ocular Response Analyzer
RA	Rheumatoide Arthritis
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
TÄR	Toll-ähnliche Rezeptoren
ZHD	Zentrale Hornhautdicke

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Pathogenese des Lupus erythematoses (schematisch).....	8
Abbildung 2- homogenes Fluoreszenzmuster im ANA-Screening.....	14
Abbildung 3 - Aufbau des Auges	19
Abbildung 4 - Messaufbau ORA.....	29
Abbildung 5- Messablauf ORA.....	30
Abbildung 6 – Ausgabe-Abbildung der Pentacam.....	32
Abbildung 7- Landoltringe	34
Abbildung 8 - Untersuchung an der Spaltlampe	36
Abbildung 9- Ablesen des Messwertes am Goldmann-Tonometer	36
Diagramm 1- Altersverteilung	40
Diagramm 2- ANA-Antikörpertiter	41
Diagramm 3- Darstellung der Messwerte des IOL-Master.....	44
Diagramm 4- Verteilung der IOP-Werte nach Goldmann	46
Diagramm 5 - Darstellung der Messwerte und Signifikanzen des ORA	48
Diagramm 6 - Darstellung der Messwerte für Hornhautdicke.....	49
Tabelle 1- Altersverteilung innerhalb der Gruppen	39
Tabelle 2 - Krankheitsdauer der SLE-Erkrankten in Jahren	40
Tabelle 3- Organbeteiligungen.....	41
Tabelle 4 - Medikamente innerhalb der Patientengruppe	42
Tabelle 5- anatomisch-funktionelle Grundparameter	42
Tabelle 6 - Ergebnisse der Spaltlampenuntersuchung	45
Tabelle 7- Ergebnisse der Druckmessung nach Goldmann	46
Tabelle 8- Ergebnisse der ORA-Messung, Patienten- und Vergleichsgruppe im Vergleich ...	47

Tabelle 9- Statistische Auswertung der Messwerte für die Hornhautdicke 49

Quellenverzeichnis

1. Tikly, M. and S.V. Navarra, *Lupus in the developing world--is it any different?* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008. **22**(4): p. 643-55.
2. D'Cruz, D.P., M.A. Khamashta, and G.R. Hughes, *Systemic lupus erythematosus*. Lancet, 2007. **369**(9561): p. 587-96.
3. Aringer, M. and F. Hiepe, [*Systemic lupus erythematosus*]. Z Rheumatol, 2011. **70**(4): p. 313-23.
4. Cervera, R., et al., *Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus*. Medicine (Baltimore), 1993. **72**(2): p. 113-24.
5. Palejwala, N.V., H.S. Walia, and S. Yeh, *Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature*. Autoimmune Dis, 2012. **2012**: p. 290898.
6. Formiga, F., et al., *Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. SLE Disease Activity Index*. Lupus, 1999. **8**(6): p. 462-5.
7. Sullivan, K.E., *Genetics of systemic lupus erythematosus. Clinical implications*. Rheum Dis Clin North Am, 2000. **26**(2): p. 229-56, v-vi.
8. Huscher, D., et al., *Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(9): p. 1175-83.
9. Turchetti, G., et al., *Systemic lupus erythematosus and the economic perspective: a systematic literature review and points to consider*. Clin Exp Rheumatol, 2012. **30**(4 Suppl 73): p. S116-22.
10. Koffler, D., P.H. Schur, and H.G. Kunkel, *Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus*. J Exp Med, 1967. **126**(4): p. 607-24.
11. Yu, S.L., et al., *Immunopathological roles of cytokines, chemokines, signaling molecules, and pattern-recognition receptors in systemic lupus erythematosus*. Clin Dev Immunol, 2012. **2012**: p. 715190.
12. Heinlen, L.D., et al., *Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(7): p. 2344-51.
13. Crispin, J.C., et al., *How signaling and gene transcription aberrations dictate the systemic lupus erythematosus T cell phenotype*. Trends Immunol, 2008. **29**(3): p. 110-5.
14. Korn, T., et al., *IL-17 and Th17 Cells*. Annu Rev Immunol, 2009. **27**: p. 485-517.
15. Crispin, J.C., et al., *Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys*. J Immunol, 2008. **181**(12): p. 8761-6.
16. Doreau, A., et al., *Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus*. Nat Immunol, 2009. **10**(7): p. 778-85.
17. Yang, J., et al., *Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(5): p. 1472-83.

18. Odegard, J.M., et al., *ICOS-dependent extrafollicular helper T cells elicit IgG production via IL-21 in systemic autoimmunity*. J Exp Med, 2008. **205**(12): p. 2873-86.
19. Crispin, J.C., M.I. Vargas, and J. Alcocer-Varela, *Immunoregulatory T cells in autoimmunity*. Autoimmun Rev, 2004. **3**(2): p. 45-51.
20. Yurasov, S., et al., *Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus*. J Exp Med, 2005. **201**(5): p. 703-11.
21. Ding, D., et al., *Aberrant phenotype and function of myeloid dendritic cells in systemic lupus erythematosus*. J Immunol, 2006. **177**(9): p. 5878-89.
22. Means, T.K., et al., *Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9*. J Clin Invest, 2005. **115**(2): p. 407-17.
23. Decker, P., et al., *Nucleosome, the main autoantigen in systemic lupus erythematosus, induces direct dendritic cell activation via a MyD88-independent pathway: consequences on inflammation*. J Immunol, 2005. **174**(6): p. 3326-34.
24. Blanco, P., et al., *Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus*. Science, 2001. **294**(5546): p. 1540-3.
25. Steinman, R.M., et al., *Dendritic cell function in vivo during the steady state: a role in peripheral tolerance*. Ann N Y Acad Sci, 2003. **987**: p. 15-25.
26. Kaplan, M.J., *Apoptosis in systemic lupus erythematosus*. Clin Immunol, 2004. **112**(3): p. 210-8.
27. Patole, P.S., et al., *Viral double-stranded RNA aggravates lupus nephritis through Toll-like receptor 3 on glomerular mesangial cells and antigen-presenting cells*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(5): p. 1326-38.
28. Walport, M.J., *Complement and systemic lupus erythematosus*. Arthritis Res, 2002. **4 Suppl 3**: p. S279-93.
29. Salmon, J.E., et al., *Fc gamma receptor III induces actin polymerization in human neutrophils and primes phagocytosis mediated by Fc gamma receptor II*. J Immunol, 1991. **146**(3): p. 997-1004.
30. Berden, J.H., et al., *Role of nucleosomes for induction and glomerular binding of autoantibodies in lupus nephritis*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 1999. **8**(3): p. 299-306.
31. Michaud, J.L., et al., *Focal and segmental glomerulosclerosis in mice with podocyte-specific expression of mutant alpha-actinin-4*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(5): p. 1200-11.
32. Mok, C.C. and C.S. Lau, *Pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. J Clin Pathol, 2003. **56**(7): p. 481-90.
33. Oates, J.C., et al., *Nitric oxide synthase 2 promoter polymorphisms and systemic lupus erythematosus in african-americans*. J Rheumatol, 2003. **30**(1): p. 60-7.
34. Eggert, M., U.K. Zettl, and G. Neeck, *Autoantibodies in autoimmune diseases*. Curr Pharm Des, 2010. **16**(14): p. 1634-43.
35. Riemekasten, G. and B.H. Hahn, *Key autoantigens in SLE*. Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(8): p. 975-82.
36. Bigler, C., et al., *Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis*. Am J Kidney Dis, 2008. **51**(4): p. 624-9.

37. Su, Y., et al., *Role of anti-nucleosome antibody in the diagnosis of systemic lupus erythematosus*. Clin Immunol, 2007. **122**(1): p. 115-20.
38. Gomez-Puerta, J.A., R.W. Burlingame, and R. Cervera, *Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies*. Lupus, 2006. **15**(7): p. 408-11.
39. Souza, A., et al., *Anti-nucleosome and anti-chromatin antibodies are present in active systemic lupus erythematosus but not in the cutaneous form of the disease*. Lupus, 2009. **18**(3): p. 223-9.
40. Enders, G. *ANA-Stufendiagnostik*. [07.02.2014]; Available from: www.labor-enders.de/165.html.
41. Craig, W.Y., et al., *The distribution of antinuclear antibody titers in "normal" children and adults*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 914-9.
42. Hanly, J.G., et al., *Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(3): p. 843-53.
43. Peschken, C.A. and J.M. Esdaile, *Systemic lupus erythematosus in North American Indians: a population based study*. J Rheumatol, 2000. **27**(8): p. 1884-91.
44. Fortin, P.R., et al., *Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients*. Lupus, 1998. **7**(2): p. 101-7.
45. Zink, A., et al., *Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 2006. **33**(1): p. 86-90.
46. Descloux, E., et al., *Paediatric systemic lupus erythematosus: prognostic impact of antiphospholipid antibodies*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(2): p. 183-7.
47. Goodwin, J.S., et al., *Mechanism of action of glucocorticosteroids. Inhibition of T cell proliferation and interleukin 2 production by hydrocortisone is reversed by leukotriene B4*. J Clin Invest, 1986. **77**(4): p. 1244-50.
48. Lo, M.S. and G.C. Tsokos, *Treatment of systemic lupus erythematosus: new advances in targeted therapy*. Ann N Y Acad Sci, 2012. **1247**: p. 138-52.
49. Marmor, M.F., et al., *Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy*. Ophthalmology, 2011. **118**(2): p. 415-22.
50. Pinto, L.F., et al., *Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2011. **20**(11): p. 1219-26.
51. Terrier, B., et al., *Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(8): p. 2458-66.
52. Stummvoll, G.H., et al., *Immunoabsorption for systemic lupus erythematosus*. Atheroscler Suppl, 2009. **10**(5): p. 110-3.
53. Peponis, V., et al., *Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a clinical review*. Lupus, 2006. **15**(1): p. 3-12.
54. Jabs, D.A., et al., *Severe retinal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus*. Arch Ophthalmol, 1986. **104**(4): p. 558-63.

55. Feinglass, E.J., et al., *Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease*. *Medicine* (Baltimore), 1976. **55**(4): p. 323-39.
56. Sivaraj, R.R., et al., *Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus*. *Rheumatology* (Oxford), 2007. **46**(12): p. 1757-62.
57. Manoussakis, M.N., et al., *Sjogren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjogren's syndrome*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(3): p. 882-91.
58. Davies, J.B. and P.K. Rao, *Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2008. **19**(6): p. 512-8.
59. Varga, J.H. and T.C. Wolf, *Bilateral transient keratoendotheliitis associated with systemic lupus erythematosus*. *Ann Ophthalmol*, 1993. **25**(6): p. 222-3.
60. Keane, J.R., *Eye movement abnormalities in systemic lupus erythematosus*. *Arch Neurol*, 1995. **52**(12): p. 1145-9.
61. Nag, T.C. and S. Wadhwa, *Vascular changes of the retina and choroid in systemic lupus erythematosus: pathology and pathogenesis*. *Curr Neurovasc Res*, 2006. **3**(2): p. 159-68.
62. Kaneda, M., et al., *Changes of phospho-growth-associated protein 43 (phospho-GAP43) in the zebrafish retina after optic nerve injury: a long-term observation*. *Neurosci Res*, 2008. **61**(3): p. 281-8.
63. Stafford-Brady, F.J., et al., *Lupus retinopathy. Patterns, associations, and prognosis*. *Arthritis Rheum*, 1988. **31**(9): p. 1105-10.
64. Yoshio, T., et al., *Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 1995. **54**(5): p. 361-5.
65. Stavrou, P., et al., *Acute ocular ischaemia and orbital inflammation associated with systemic lupus erythematosus*. *Br J Ophthalmol*, 2002. **86**(4): p. 474-5.
66. Lin, Y.C., A.G. Wang, and M.Y. Yen, *Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: clinical experience and literature review*. *Acta Ophthalmol*, 2009. **87**(2): p. 204-10.
67. Giorgi, D. and C. Balacco Gabrieli, *Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (APS): clinical features, pathogenesis, review of the literature and proposed ophthalmological criteria for APS diagnosis*. *Clin Rheumatol*, 1999. **18**(2): p. 124-31.
68. El-Shereef, R.R., A.S. Mohamed, and L. Hamdy, *Ocular manifestation of systemic lupus erythematosus*. *Rheumatol Int*, 2013. **33**(6): p. 1637-42.
69. Werdermann, D., *Querschnitt durch den Augapfel*.
70. Efron, N., M. Al-Dossari, and N. Pritchard, *In vivo confocal microscopy of the bulbar conjunctiva*. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2009. **37**(4): p. 335-44.
71. Worthen, D.M. and M.G. Wickham, *Fine structure and function of ocular tissues. The anterior chamber angle and limbus*. *Int Ophthalmol Clin*, 1973. **13**(3): p. 109-29.
72. Burkhardt, A., *[The color and structure of the human iris. 1. Morphological studies]*. *Anthropol Anz*, 1992. **50**(1-2): p. 83-126.

73. Smith, R.S., *Fine structure and function of ocular tissues. The ciliary body.* Int Ophthalmol Clin, 1973. **13**(3): p. 157-67.
74. Hogan, M.J., Alvarado, J.A., Weddell, J.E., *Histology of the Human Eye.* Philadelphia : Saunders, 1971: p. 638-677.
75. Duke-Elder, S.S., Wybar K.C., *Anatomy of the Visual System.* System of Ophthalmology, 1961. **2**.
76. Cohen, A.I., *The Electron Microscopy of the Normal Human Lens.* Invest Ophthalmol, 1965. **4**: p. 433-46.
77. Coulombre, J.L. and A.J. Coulombre, *Lens Development: Fiber Elongation and Lens Orientation.* Science, 1963. **142**(3598): p. 1489-90.
78. Kuwabara, T., *Microtubules in the lens.* Arch Ophthalmol, 1968. **79**(2): p. 189-95.
79. Zinn, K.M. and S. Mockel-Pohl, *Fine structure and function of ocular tissues. The lens and zonules.* Int Ophthalmol Clin, 1973. **13**(3): p. 143-55.
80. Qiao, H., et al., *The characterisation of hyalocytes: the origin, phenotype, and turnover.* Br J Ophthalmol, 2005. **89**(4): p. 513-7.
81. Coulombre, A.J., *The role of intraocular pressure in the development of the chick eye. II. Control of corneal size.* AMA Arch Ophthalmol, 1957. **57**(2): p. 250-3.
82. Arciniegas, A. and L.E. Amaya, *Bio-structural model of the human eye.* Ophthalmologica, 1980. **180**(4): p. 207-11.
83. Halfter, W., et al., *Regulation of eye size by the retinal basement membrane and vitreous body.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(8): p. 3586-94.
84. Holekamp, N.M., Y.B. Shui, and D.C. Beebe, *Vitreotomy surgery increases oxygen exposure to the lens: a possible mechanism for nuclear cataract formation.* Am J Ophthalmol, 2005. **139**(2): p. 302-10.
85. Le Goff, M.M. and P.N. Bishop, *Adult vitreous structure and postnatal changes.* Eye (Lond), 2008. **22**(10): p. 1214-22.
86. Vaney, D.I., B. Sivyer, and W.R. Taylor, *Direction selectivity in the retina: symmetry and asymmetry in structure and function.* Nat Rev Neurosci, 2012. **13**(3): p. 194-208.
87. Anderson, D.R., *Fine structure and function of ocular tissues. The optic nerve.* Int Ophthalmol Clin, 1973. **13**(3): p. 229-42.
88. Zinn, K.M., *Changes in corneal ultrastructure resulting from early lens removal in the developing chick embryo.* Invest Ophthalmol, 1970. **9**(3): p. 165-82.
89. Zinn, K.M. and S. Mockel-Pohl, *Fine structure and function of ocular tissues. The cornea and sclera.* Int Ophthalmol Clin, 1973. **13**(3): p. 93-107.
90. Duke-Elder, S.S., Wybar K.C., *Ophthalmic Optics and Refraction.* System of Ophthalmology, 1970. **5**.
91. Bohnke, M. and B.R. Masters, *Confocal microscopy of the cornea.* Prog Retin Eye Res, 1999. **18**(5): p. 553-628.
92. Mustonen, R.K., et al., *Normal human corneal cell populations evaluated by in vivo scanning slit confocal microscopy.* Cornea, 1998. **17**(5): p. 485-92.
93. Dua, H.S., et al., *Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer).* Ophthalmology, 2013. **120**(9): p. 1778-85.

94. Schlotzer-Schrehardt, U., et al., *Ultrastructure of the posterior corneal stroma*. Ophthalmology, 2015. **122**(4): p. 693-9.
95. Jakus, M.A., *Studies on the cornea. II. The fine structure of Descemet's membrane*. J Biophys Biochem Cytol, 1956. **2**(4 Suppl): p. 243-52.
96. Kesmarky, G., et al., *Plasma viscosity: a forgotten variable*. Clin Hemorheol Microcirc, 2008. **39**(1-4): p. 243-6.
97. Muller, L.J., E. Pels, and G.F. Vrensen, *The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature*. Br J Ophthalmol, 2001. **85**(4): p. 437-43.
98. Bettelheim, F.A. and B. Plessy, *The hydration of proteoglycans of bovine cornea*. Biochim Biophys Acta, 1975. **381**(1): p. 203-14.
99. Bron, A.J., *The architecture of the corneal stroma*. Br J Ophthalmol, 2001. **85**(4): p. 379-81.
100. Alhamad, T.A. and K.M. Meek, *Comparison of factors that influence the measurement of corneal hysteresis in vivo and in vitro*. Acta Ophthalmol, 2011. **89**(5): p. e443-50.
101. Malik, N.S., et al., *Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes*. Biochim Biophys Acta, 1992. **1138**(3): p. 222-8.
102. Shen, M., et al., *Biomechanical properties of the cornea in high myopia*. Vision Res, 2008. **48**(21): p. 2167-71.
103. Kotecha, A., et al., *Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006. **47**(12): p. 5337-47.
104. Lee, E.S., et al., *Central corneal thickness of Korean patients with glaucoma*. Ophthalmology, 2007. **114**(5): p. 927-30.
105. Wong, T.T., et al., *The relationship of intraocular pressure with age, systolic blood pressure, and central corneal thickness in an asian population*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(9): p. 4097-102.
106. Yazici, A.T., et al., *The biomechanical properties of the cornea in patients with systemic lupus erythematosus*. Eye (Lond), 2011. **25**(8): p. 1005-9.
107. Liu, J. and C.J. Roberts, *Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis*. J Cataract Refract Surg, 2005. **31**(1): p. 146-55.
108. Glass, D.H., et al., *A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008. **49**(9): p. 3919-26.
109. Touboul, D., et al., *Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central pachymetry*. J Cataract Refract Surg, 2008. **34**(4): p. 616-22.
110. Emre, S., et al., *Corneal hysteresis, corneal resistance factor, and intraocular pressure measurement in patients with scleroderma using the reichert ocular response analyzer*. Cornea, 2010. **29**(6): p. 628-31.
111. Prata, T.S., et al., *Assessment of corneal biomechanical properties and intraocular pressure in patients with rheumatoid arthritis*. Can J Ophthalmol, 2009. **44**(5): p. 602.

112. Nemet, A.Y., et al., *The association of keratoconus with immune disorders*. Cornea, 2010. **29**(11): p. 1261-4.
113. Scheler, A., E. Spoerl, and A.G. Boehm, *Effect of diabetes mellitus on corneal biomechanics and measurement of intraocular pressure*. Acta Ophthalmol, 2012. **90**(6): p. e447-51.
114. Bochmann, F., G.S. Ang, and A. Azuara-Blanco, *Lower corneal hysteresis in glaucoma patients with acquired pit of the optic nerve (APON)*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008. **246**(5): p. 735-8.
115. Abitbol, O., et al., *Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer in normal and glaucomatous eyes*. Acta Ophthalmol, 2010. **88**(1): p. 116-9.
116. Ayala, M., *Corneal Hysteresis in Normal Subjects and in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Pseudoexfoliation Glaucoma*. Ophthalmic Res, 2011. **46**(4): p. 187-191.
117. Luce, D.A., *Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer*. J Cataract Refract Surg, 2005. **31**(1): p. 156-62.
118. Ayala, M. and E. Chen, *Measuring corneal hysteresis: threshold estimation of the waveform score from the Ocular Response Analyzer*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2012. **250**(12): p. 1803-6.
119. Elsheikh, A., et al., *Numerical study of the effect of corneal layered structure on ocular biomechanics*. Curr Eye Res, 2009. **34**(1): p. 26-35.
120. Hager, A., et al., *[The influence of corneal hysteresis and corneal resistance factor on the measurement of intraocular pressure]*. Ophthalmologe, 2007. **104**(6): p. 484-9.
121. Goebels, S.C., B. Seitz, and A. Langenbucher, *Precision of ocular response analyzer*. Curr Eye Res, 2012. **37**(8): p. 689-93.
122. Nishimura, M., et al., *Role of chondroitin sulfate-hyaluronan interactions in the viscoelastic properties of extracellular matrices and fluids*. Biochim Biophys Acta, 1998. **1380**(1): p. 1-9.
123. Dupps, W.J., Jr., *Hysteresis: new mechanospeak for the ophthalmologist*. J Cataract Refract Surg, 2007. **33**(9): p. 1499-501.
124. Sullivan-Mee, M., et al., *Ocular Response Analyzer in subjects with and without glaucoma*. Optom Vis Sci, 2008. **85**(6): p. 463-70.
125. Reinstein, D.Z., M. Gobbe, and T.J. Archer, *Ocular biomechanics: measurement parameters and terminology*. J Refract Surg, 2011. **27**(6): p. 396-7.
126. Terai, N., et al., *Identification of biomechanical properties of the cornea: the ocular response analyzer*. Curr Eye Res, 2012. **37**(7): p. 553-62.
127. Frey, E., *Viscoelasticity of Biopolymer Networks and Statistical Mechanics of semiflexible polymers*. Advances in Structural Biology, 1999. **5**: p. 135-168.
128. Medeiros, F.A. and R.N. Weinreb, *Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer*. J Glaucoma, 2006. **15**(5): p. 364-70.
129. Switzerland, S.A., *Pascal dynamic contour tonometer, operating manual, version 1.4*, 2004.

130. Tajbakhsh, Z., et al., *Comparison of keratometry measurements using the Pentacam HR, the Orbscan IIz, and the TMS-4 topographer*. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2012. **32**(6): p. 539-46.
131. Krichhübel, R. *OCULUS Optikgeräte GmbH*. [cited 2014 27.03.]; Available from: <http://www.pentacam.de/sites/impressum.php>.
132. Gunvant, P., et al., *Evaluation of some factors affecting the agreement between the Proview Eye Pressure Monitor and the Goldmann applanation tonometer measurements*. *Clin Exp Optom*, 2007. **90**(4): p. 290-5.
133. Hagerb, A., H. Dave, and W. Wiegand, [*Corneal pachymetry and intraocular pressure*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2005. **222**(7): p. 558-67.
134. Herndon, L.W., *Measuring intraocular pressure-adjustments for corneal thickness and new technologies*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006. **17**(2): p. 115-9.
135. Hager A., D.H., Wiegand W., *Hornhautpachymetrie und Augeninnendruck*. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2005(222): p. 558-567.
136. von Eicken, J., M. Kohlhaas, and H. Hoh, [*Glaucoma diagnostics and corneal thickness*]. *Ophthalmologe*, 2005. **102**(9): p. 840-8.
137. Hunold, W., G. Auffarth, and R. Effert, [*Clinical use of the Canon R10 autorefractometer for determining refraction in children with strabismus*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1988. **192**(1): p. 58-65.
138. Bhatt, A.B., et al., *Comparison of predictions made by the intraocular lens master and ultrasound biometry*. *Arch Ophthalmol*, 2008. **126**(7): p. 929-33.
139. Haigis, W., et al., *Comparison of immersion ultrasound biometry and partial coherence interferometry for intraocular lens calculation according to Haigis*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2000. **238**(9): p. 765-73.
140. Bach, M. and G. Kommerell, [*Determining visual acuity using European normal values: scientific principles and possibilities for automatic measurement*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 1998. **212**(4): p. 190-5.
141. Deutschland, E. [cited 2014 14. Oktober]; Available from: http://www.ems-deutschland.eu/files/fM_k0007/Bilder/Homepagebilder/Landoltringe.jpg.
142. 8596, D.E.I., *Das Normsehzeichen und seine Darbietung*. 1996, Berlin, Köln: Beuth Verlag.
143. 8597, D.E.I., *Das Normsehzeichen und seine Darbietung*. 1996, Berlin, Köln: Beuth Verlag.
144. Vogt, A., *Atlas der Spaltlampenmikroskopie des lebenden Auges. Mit Anleitung zur Technik und Methodik der Untersuchung*. 1930, Berlin: Julius Springer Verlag.
145. Hashida, N., X. Ping, and K. Nishida, *MAPK activation in mature cataract associated with Noonan syndrome*. *BMC Ophthalmol*, 2013. **13**: p. 70.
146. Lamparter, J. and E.M. Hoffmann, [*Measuring intraocular pressure by different methods*]. *Ophthalmologe*, 2009. **106**(8): p. 676-82.
147. *Ablesen des Messwertes bei der Applanationstonometrie nach Goldmann*. 2014/02/03]; Available from: <http://augen.uniklinikum-dresden.de/seite.asp?ID=140>.

148. Broman, A.T., et al., *Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure*. J Glaucoma, 2007. **16**(7): p. 581-8.
149. Brosius, F., *SPSS 19*. Vol. 1. 2011, Heidelberg: Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH.
150. Bender, R., S. Lange, and A. Ziegler, [*Multiple testing*]. Dtsch Med Wochenschr, 2007. **132 Suppl 1**: p. e26-9.
151. Bender, R. and S. Lange, *Adjusting for multiple testing--when and how?* J Clin Epidemiol, 2001. **54**(4): p. 343-9.
152. Brosius, F., *SPSS 20 für Dummies*. 2012, Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH.
153. Kirwan, C., D. O'Malley, and M. O'Keefe, *Corneal hysteresis and corneal resistance factor in keratoectasia: findings using the Reichert ocular response analyzer*. Ophthalmologica, 2008. **222**(5): p. 334-7.
154. Laiquzzaman, M., et al., *Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects: relevance in clinical context*. Clin Experiment Ophthalmol, 2006. **34**(2): p. 114-8.
155. Ehongo, A., V. De Maertelaer, and S. Pourjavan, *Effect of topical corneal anaesthesia on ocular response analyzer parameters: pilot study*. Int Ophthalmol, 2009. **29**(5): p. 325-8.
156. Sporn, E., et al., [*Biomechanical condition of the cornea as a new indicator for pathological and structural changes*]. Ophthalmologe, 2009. **106**(6): p. 512-20.
157. Fraga, M.M., et al., *Ocular changes due to the treatment of juvenile systemic lupus erythematosus*. Rev Bras Reumatol, 2011. **51**(6): p. 554-7.
158. Yap, E.Y., et al., *Ophthalmic manifestations in Asian patients with systemic lupus erythematosus*. Singapore Med J, 1998. **39**(12): p. 557-9.
159. Hager, A., et al., *Effect of central corneal thickness and corneal hysteresis on tonometry as measured by dynamic contour tonometry, ocular response analyzer, and Goldmann tonometry in glaucomatous eyes*. J Glaucoma, 2008. **17**(5): p. 361-5.
160. Jorge, J., et al., *A comparison of the NCT Reichert R7 with Goldmann applanation tonometry and the Reichert ocular response analyzer*. Ophthalmic Physiol Opt, 2011. **31**(2): p. 174-9.
161. Haseltine, S.J., et al., *Variation in corneal hysteresis and central corneal thickness among black, hispanic and white subjects*. Acta Ophthalmol, 2012. **90**(8): p. e626-31.
162. Leite, M.T., et al., *Comparison of corneal biomechanical properties between healthy blacks and whites using the Ocular Response Analyzer*. Am J Ophthalmol, 2010. **150**(2): p. 163-168 e1.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eileen Riedel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Veränderungen der Hornhaut-Biomechanik bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Zu allererst möchte ich Prof. Dr. med. C. Erb für die Möglichkeit diese Doktorarbeit durchzuführen danken. Durch die räumlichen Möglichkeiten, Umsetzungsideen, Korrekturvorschläge und die seelisch-moralisch Unterstützung trägt er einen großen Anteil an dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch den weiteren Mitarbeitern der Augenabteilung der Schlossparkklinik, aber vor allem der Augenklinik am Wittenbergplatz für ihre Bemühungen, die Untersuchungen während der regulären Arbeitszeiten so reibungslos wie möglich durchführen zu können. Dabei geht ein besonderer Dank an Frau Bea Riemer, die für Probleme jeglicher Art stets ein offenes Ohr und eine Lösung parat hatte und an Frau Dr. med. Nicole Zimmermann, die die Spaltlampenuntersuchungen wie selbstverständlich in ihren Arbeitsalltag einbettete.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Richard Pietsch für seine Unterstützung im Erstellen der Grafiken und Herrn Ilko Kastirr für die angeregte Diskussion über statistische Verfahren und Auswertungsmöglichkeiten.

Nicht vergessen möchte ich auch die Regionalgruppe Berlin-Buch der Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e.V., deren Engagement und Offenheit ich einen Großteil meiner untersuchten Patienten zu verdanken habe. Überhaupt gilt der Dank Allen, die sich einer Untersuchung zur Verfügung gestellt haben.

Zu allerletzt soll der vielleicht wichtigste Dank an meine Eltern gehen, die auch in schweren Zeiten (sei es durch Organisations- oder Motivationsprobleme) durch aufmunternde und inspirierende Worte dafür gesorgt haben, dass der Glaube an eine Fertigstellung der Arbeit nicht verebbt.