

Aus der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik Berlin, akademisches
Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Strukturelle und morphologische Veränderungen am Auge bei Patienten mit anti-CCP-positiver Rheumatoider Arthritis und arterieller Hypertonie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Robert Zielke
aus Lutherstadt Wittenberg

Datum der Promotion: 12. September 2014

Gewidmet meinem Opa Hans-Joachim Simon (1933 – 2011)

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	7
1. Einführung	11
1.1 Rheumatoide Arthritis	11
1.1.1 Definition und Epidemiologie	11
1.1.2 Sozioökonomische Bedeutung	11
1.1.3 Symptomatik	12
1.1.4 Diagnostik	14
1.1.5 Labordiagnostik	15
1.1.6 Radiologische Verfahren	17
1.1.7 Therapie	18
1.1.8 Kardiovaskuläre Morbidität bei Rheumatoider Arthritis	20
1.2 Arterielle Hypertonie	29
1.2.1 Definition	29
1.2.2 Klassifikation	29
1.2.3 Symptomatik	29
1.2.4 Therapie	29
1.2.5 Arterieller Hypertonus als kardiovaskulärer Risikofaktor	30
1.2.6 Arterieller Hypertonus und Rheumatoide Arthritis	31
1.2.7 Rheumatoide Arthritis und vaskuläres Risiko	32
1.3 Anatomie von Auge und Netzhaut	34
1.3.1 Hornhaut (Cornea)	34
1.3.2 Retina	36
1.3.3 Retinale Ganglienzellen	37
1.3.4 Makula und Fovea centralis	38
1.3.5 Blutversorgung der Retina	39
1.3.6 Autoregulation	40
1.4 Herleitung der Aufgabenstellung	42

1.4.1	Die Rheumatoide Arthritis im Wandel	42
1.4.2	Systemerkrankungen und ihr Einfluss auf das visuelle System	42
1.4.3	Zusammenhang zwischen Systemerkrankung mit kardiovaskulärer Morbidität und struktureller Schädigung am Auge – Ableitung der Studienhypothese	43
1.4.4	Zielstellung	47
2.	Patienten und Methoden	48
2.1	Studienvorbereitung	48
2.1.1	Ethikvotum	48
2.1.2	Probandenrekrutierung	48
2.1.3	Einschlusskriterien	49
2.1.4	Ausschlusskriterien	49
2.2	Versuchsdurchführung	49
2.2.1	Probandenvorbereitung	49
2.2.2	Versuchsablauf	50
2.2.3	Augenärztliche Screeninguntersuchung	50
2.2.4	Pachymetrie mit dem Orbscan-II	52
2.3	Optische Kohärenztomografie	55
2.3.1	Einführung	55
2.3.2	Theoretische Grundlagen der optischen Kohärenztomografie	55
2.3.3	Untersuchungsablauf	57
2.3.4	Bestimmung der retinalen Nervenfaserschichtdicke	58
2.3.5	Bestimmung der Makulaschichtdicke	60
2.4	Laserscanning-Ophthalmoskopie	63
2.4.1	Einführung	63
2.4.2	Theoretische Grundlagen der Laserscanning-Ophthalmoskopie	64
2.4.3	Heidelberg Retina Tomograph (HRT)	66
2.4.4	Untersuchungsablauf	67
2.4.5	Auswertung der Untersuchung	68
2.5	Dynamische Konturtonometrie	72

2.5.1	Theoretische Grundlagen der dynamischen Konturtonometrie	72
2.5.2	Untersuchungsablauf	73
2.5.3	Besonderheiten der dynamischen Konturtonometrie	74
2.6	Rheumatologische Untersuchung der Patienten mit RA	75
2.6.1	Vorbereitung der Patienten mit Rheumatoider Arthritis	75
2.6.2	Bestimmung der Krankheitsaktivität	75
2.6.3	Disease Activity Score 28 (DAS-28)	76
2.6.4	Funktionsfragenbogen Hannover	77
2.6.5	Numerische Rating-Skala	78
2.7	Statistische Auswertung	79
3.	Ergebnisse	81
3.1	Vergleich der Probanden und ophthalmologischen Grunddaten	81
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	81
3.1.2	Blutdruckverhalten	82
3.1.3	Verteilung der Risikofaktoren ehemaliger Nikotinkonsum und BMI	83
3.1.4	Ophthalmologische Befunde	85
3.1.5	Zentrale Hornhautdicke	88
3.2	Krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten mit RA	89
3.2.1	Krankheitsspezifische Parameter	89
3.2.2	Therapie	92
3.3	Auswertung der optischen Kohärenztomografie	94
3.3.1	Ergebnisse der retinalen Nervenfaserschichtdicke	94
3.3.2	Statistische Auswertung der retinalen Nervenfaserschichtdicke	97
3.3.3	Ergebnisse der Makulaschichtdicke	100
3.3.4	Statistische Auswertung der Makulaschichtdicke	103
3.4	Auswertung des Heidelberg Retina Tomographen	105
3.4.1	Ergebnisse der stereometrischen Parameter	105
3.4.2	Statistische Unterschiede der Gruppen	108
3.5	Auswertung der dynamischen Konturtonometrie Pascal	114

4. Diskussion	117
4.1 Diskussion der Studienhypothese	117
4.2 Diskussion der Studienziele	118
4.3 Diskussion der Einschlusskriterien	119
4.3.1 Überprüfung der Diagnose Rheumatoide Arthritis	119
4.3.2 Überprüfung der Diagnose arterielle Hypertonie	120
4.3.3 Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide	121
4.4 Diskussion der Ausschlusskriterien	122
4.4.1 Vaskuläre Faktoren	123
4.4.2 Okuläre Faktoren	125
4.5 Diskussion der Rekrutierung	127
4.6 Diskussion innerer und äußerer Einflussfaktoren	128
4.7 Diskussion der Untersuchungsergebnisse	131
4.7.1 Ophthalmologische Befunde	131
4.7.2 Ergebnisse der zentralen Hornhautdicke	132
4.7.3 Ergebnisse der dynamischen Konturtonometrie und okulären Pulsamplitude	133
4.7.4 Ergebnisse der bildgebenden Verfahren	134
4.8 Kritische Betrachtung der Untersuchungsmethoden im Hinblick auf die theoretischen Überlegungen	144
4.9 Kritische Betrachtung der Gruppenzusammensetzung im Hinblick auf die theoretischen Überlegungen	147
4.10 Klinische Konsequenz bei der Anwendung der Verfahren	150
Literaturverzeichnis	151
Abkürzungsverzeichnis	166
Abbildungsverzeichnis	169
Tabellenverzeichnis	171
Eidesstattliche Versicherung	173
Curriculum Vitae	174
Danksagung	176

Abstrakt

Einleitung: Die Rheumatoide Arthritis (RA) wird zunehmend als entzündliche Systemerkrankung mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität wahrgenommen. Eine akzelerierte Atherosklerose wird dabei hauptsächlich auf die inflammatorischen Stoffwechselprozesse zurückgeführt. Der arterielle Hypertonus ist in ihr in bis zu 70 % prävalent. Neue Erkenntnisse in der Glaukomforschung konnten eine zunehmende Bedeutung vaskulärer Faktoren und atherosklerotischer Prozesse in der Pathogenese dieser sich durch einen strukturellen und progredienten Nervenschaden im Bereich der Retina und des Sehnervenkopfes manifestierenden Erkrankung zeigen. Die Zusammenhänge dieser Krankheitsentitäten und ihrer zugrundeliegenden vaskulären Mechanismen sind hochgradig interessant und bisher wenig erforscht. Um den systemischen entzündlichen Einfluss der RA am Auge zu untersuchen, stellten wir die Hypothese auf, dass sich strukturelle und morphologische Veränderungen der Retina und des Sehnervenkopfes, ähnlich denen eines glaukomatösen Auges, mit modernen bildgebenden topometrischen Verfahren nachweisen lassen. Ziel dieser Studie ist es, erstmalig strukturelle Veränderungen der RA am Auge zu erfassen, ihr Ausmaß mit denen der arteriellen Hypertonie zu vergleichen und schließlich zu prüfen, ob der entzündlich-systemische Einfluss der RA am Auge mit diesen Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden kann.

Methodik: Es wurden 18 Patienten mit anti-CCP-Antikörper positiver RA und arterieller Hypertonie, 21 Patienten mit arterieller Hypertonie und 19 altersentsprechende Normalprobanden in die Studie aufgenommen. Die ophthalmologischen Untersuchungen dienten dabei vorrangig der Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Mit der dynamischen Konturtonometrie Pascal sollten durch die okuläre Pulsamplitude Rückschlüsse auf die okuläre Perfusion gewonnen werden. Die Anwendung etablierter bildgebender Verfahren stellte den Mittelpunkt unserer Betrachtungen dar. Sie zeichnen sich durch eine gute Reproduzierbarkeit, geringe Variabilität, hohe Sensitivität und Spezifität für den frühzeitigen Nachweis struktureller Schädigungen am Auge aus. Alle Studienteilnehmer wurden hinsichtlich der retinalen Nervenfaserschichtdicke und Makulaschichtdicke mit dem Stratus OCT und hinsichtlich der stereometrischen Parameter des Sehnervenkopfes mit dem Heidelberg Retina Tomographen III untersucht.

Ergebnisse: Für alle epidemiologisch relevanten Parameter konnte in den 3 Gruppen Übereinstimmung erzielt werden. Bei der Erhebung der ophthalmologischen Befunde und okulären Pulsamplitude ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Bestimmung der retinalen Nervenfaserschichtdicke und Makulaschichtdicke mit dem Stratus OCT war für alle Gruppen nicht signifikant verschieden. Auch für die wesentlichen stereometrischen Parameter zur Beurteilung eines strukturellen Schadens des Sehnervenkopfes zeigten sich mit dem Heidelberg Retina Tomographen keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Entgegen unserer Studienhypothese konnten für Patienten mit RA und arterieller Hypertonie keine strukturellen und morphologischen Veränderungen der Retina und des Sehnervenkopfes im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erfasst werden. Die hier angewendeten bildgebenden Verfahren eignen sich daher nicht, um den systemischen Einfluss einer entzündlichen Erkrankung mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität am Auge nachzuweisen. Ein entsprechend der Studienhypothese sogar für möglich gehaltener größerer Defekt bei Patienten mit RA und arterieller Hypertonie im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Hypertonie ließ sich nicht aufzeigen. Ein krankheitsspezifischer Effekt der RA lässt sich somit nicht ableiten. Aufgrund der zunehmend frühzeitigeren Diagnosestellung einer RA mit vermutlich abgemilderten Langzeiteffekten ist auch in Zukunft für derartige Fragestellungen nicht mit relevanten Auffälligkeiten in diesen Untersuchungsverfahren zu rechnen, so dass ihre Anwendung in diesem wissenschaftlichen Zusammenhang nicht weiter sinnvoll erscheint.

Schlagwörter: Rheumatoide Arthritis, arterielle Hypertonie, Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide, endotheliale Dysfunktion, Atherosklerose, kardiovaskuläres Risiko, glaukomatöse Optikusneuropathie, retinale Nervenfaserschicht, Makula, dynamische Konturtonometrie Pascal, Stratus OCT, Heidelberg Retina Tomograph III

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease with increased cardiovascular morbidity. Systemic inflammatory processes seem to be primarily responsible for an accelerated atherosclerosis and preterm mortality. Arterial hypertension is up to 70 % more prevalent in this disease. Recent investigations also show an important role of vascular damage and induction of atherosclerosis in the pathogenesis of glaucoma, a disease characterized by structural damage of the optic nerve head and irreversible loss of retinal ganglion cells. Similarities of underlying vascular mechanisms between these diseases are interesting and as yet, haven't been researched in depth. To investigate systemic inflammatory processes of rheumatoid arthritis we hypothesized, that structural and morphological changes of the retina and optic nerve head, similar to those of a glaucomatous eye, can be detected by new topographic technologies. We aimed to evaluate these changes, their magnitude in comparison to arterial hypertension and finally, if these methods are useful to detect the chronic inflammatory influence of the rheumatoid arthritis on the eye.

Methods: Altogether 18 patients with rheumatoid arthritis and arterial hypertension, who were positive for antibodies against cyclic citrullinated peptides, 21 patients with arterial hypertension and 19 healthy subjects were included in this study. Ophthalmologic screening was mainly used to prove study criteria. Contour tonometry was used to measure the ocular pulse amplitude to gain information about ocular blood flow. Priority was given to measurements of the optic nerve head and retina. Topographic technologies are widely used in glaucoma diagnostics and are characterized by high sensitivity, high specificity and high reproducibility with low variability in detecting early structural changes of the eye. All participants were investigated for the retinal nerve fiber layer and macula thickness with the Stratus OCT and for stereometric parameters of the optic nerve head with the Heidelberg Retina Tomograph III.

Results: Epidemiological parameters revealed a good correlation between the groups. No significant differences were found in the screening of ophthalmologic parameters and ocular pulse amplitude. Retinal nerve fiber layer and macular thickness measured with Stratus OCT were almost consistent between the groups and even the main stereometric parameters measured with Heidelberg Retina Tomograph showed no significant differences.

Conclusion: Contrary to our study hypothesis no structural and morphological changes could be detected in patients with rheumatoid arthritis and arterial hypertension compared with healthy subjects. Furthermore no rheumatoid arthritis specific effects could be shown in comparison with the hypertension group. Therefore, in summary it can be said, that the used examination techniques are not suitable to prove the systemic inflammatory influence of rheumatoid arthritis on the eye. Because of earlier diagnosis and probable milder longterm effects of the disease, relevant changes can't be expected for the future. Thus, utilization of these methods is neither useful nor recommendable in this scientific context.

Key words: Rheumatoid arthritis, arterial hypertension, antibodies against cyclic citrullinated peptides, endothelial dysfunction, atherosclerosis, cardiovascular risk, glaucoma, retinal nerve fiber layer, macula, dynamic contour tonometry Pascal, Stratus OCT, Heidelberg Retina Tomograph III

1. Einführung

1.1 Rheumatoide Arthritis

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die Rheumatoide Arthritis (RA), synonym Chronische Polyarthritis (CP), ist eine systemische chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des Bindegewebes unbekannter Ursache (1,2). Durch eine Entzündung der Gelenkschleimhaut (Synovitis) manifestieren sich charakteristische Entzündungen an Gelenken (Arthritis), Sehnenscheiden (Tendovaginitis) und Schleimbeuteln (Bursitis), die unbehandelt durch einen chronisch-progredienten schubweisen Verlauf zur Gelenkzerstörung (Destruktion) mit erheblicher Funktionseinschränkung (Invalidität) führen (1,2). Die systemische Entzündungsaktivität, polyarthritische Manifestation und mögliche Beteiligung extraartikulärer Organsysteme kennzeichnen die RA als komplexe Systemerkrankung.

Die Prävalenz der Erkrankung beträgt circa 1 % der erwachsenen Bevölkerung, wobei Frauen 2- bis 3-mal häufiger betroffen sind als Männer (2). Die Inzidenz liegt bei circa 40 pro 100000 Einwohner pro Jahr und nimmt im höheren Alter zu (3). Trotz eines Auftretens in allen Altersgruppen manifestiert sich die Erkrankung typischerweise zwischen dem 55. und 75. Lebensjahr (2). Die Lebenserwartung der Betroffenen ist verkürzt (4,5).

1.1.2 Sozioökonomische Bedeutung

Aufgrund der hohen und im Vergleich zu den letzten Jahrzehnten gestiegenen jährlichen Krankheitskosten hat die RA große gesundheitsökonomische Bedeutung erlangt.

Die direkten Kosten durch die medizinische Behandlung (Arztbesuche, Medikamente, akut-stationäre Aufenthalte, Bildgebung, physikalische Therapie, Rehabilitation) werden auf 1500 – 10000 Euro pro Patient pro Jahr geschätzt (6). Als Prädiktoren für hohe direkte Kosten gelten eine eingeschränkte Funktionskapazität, hohe Krankheitsaktivität, Begleiterkrankungen, hoher Bildungsgrad und nicht zuletzt die Einführung neuer therapeutischer Substanzen wie die der Biologika (7,8).

Die indirekten Kosten durch volkswirtschaftliche Produktivitätsausfälle bei Arbeitsunfähigkeit, Erwerbsminderungs- und Berufsunfähigkeitsberentung nehmen jedoch mit durchschnittlich 10000 Euro pro Patient pro Jahr einen mindestens genau so großen Stellenwert ein (9). Ihr Anteil wird auf ungefähr 60 % der Gesamtkosten geschätzt (8). So konnte eine mittlere Arbeitsunfähigkeitsdauer innerhalb des ersten Erkrankungsjahres von monatlich 11 Tagen bei Männern und 8 Tagen bei Frauen ermittelt werden. Insgesamt 76 % der Erkrankten werden innerhalb des ersten Krankheitsjahres mindestens einmal arbeitsunfähig. Nach mehr als 10 Jahren erhalten 40 % der Patienten eine Erwerbsminderungsrente (10,11). Indirekte Kosten sind eng mit dem Ausmaß der krankheitsbedingten Funktionseinschränkung der Patienten assoziiert. So haben Patienten mit ausgeprägter Funktionseinschränkung im Vergleich zu Patienten mit geringer Funktionseinschränkung 6-fach höhere Produktivitätskosten (12). Ähnliches konnte für eine hohe Krankheitsaktivität, lange Krankheitsdauer, niedriger Bildungsgrad, eingeschränkte Lebensqualität und frühzeitige Erosivität der Arthritis nachgewiesen werden (6). Insbesondere die zeitnahe und konsequente Kontrolle der Entzündungsaktivität gilt dabei im sozioökonomischen Gesamtkontext als wichtigster Interventionsansatz zur Gesamtkostenreduktion (6,13).

1.1.3 Symptomatik

Zu Beginn der Erkrankung finden sich häufig unspezifische und grippeähnliche Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Muskelschmerzen (Myalgien), Inappetenz und subfebrile Temperaturen (1). Es können auch arthritische Beschwerden hinzutreten, deren Befallsmuster eher asymmetrisch und somit für eine RA zunächst nicht charakteristisch sind (1).

Die klassischen gelenkbezogenen Symptome prägen sich im weiteren Verlauf aus oder stehen – wenn auch etwas seltener – direkt am Anfang der Erkrankung. Die symmetrische Beteiligung von mehreren Gelenken (Polyarthritits), Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen, Überwärmung, Rötung, ein nächtliches Beschwerdemaximum und eine vor allem morgendlich auftretende Steifigkeit (Morgensteifigkeit) von länger als 30 Minuten stellen das charakteristische klinische Bild einer RA dar. Dieser arthritische Symptomenkomplex ist Ausdruck einer lokalisierten Synovitis und kennzeichnet einen akuten Krankheitsschub (2).

Typischerweise von der Gelenkentzündung betroffen sind die Handgelenke, die Fingergrundgelenke (Metacarpophalangealgelenke, MCP-Gelenke) und die Fingermittelgelenke (proximale Interphalangealgelenke, PIP-Gelenke). Auch Gelenke der unteren Extremitäten können betroffen sein, wobei am häufigsten die Knie-, Sprung- und Zehengrundgelenke (Metatarsophalangealgelenke, MTP-Gelenke) beteiligt sind. Seltener und in absteigender Reihenfolge kommt es zur Beteiligung der großen Gelenke der oberen Extremitäten, der Kiefergelenke sowie der Halswirbelsäule, wobei vor allem durch eine mögliche Rückenmarkskompression der synovitische Befall des Atlantoaxialgelenkes zu erwähnen ist (1). Nicht betroffen und damit bedeutsam zur Abgrenzung anderer entzündlich rheumatischer Erkrankungen sind die Fingerendgelenke (distale Interphalangealgelenke, DIP-Gelenke) sowie die Brust- und Lendenwirbelsäule (2).

Entzündliche Gelenkveränderungen können bei der klinischen Untersuchung inspiziert und palpiert werden. Dazu zählen prallelastisch palpable Gelenkschwellungen, ein verstrichenes Wellenrelief der Fingergrundgelenke, Rötungen, Überwärmungen und eine isolierte Druckschmerzhaftigkeit in 2 Gelenkebenen. Häufig findet sich ein schmerzhafter Händedruck (positives Gaenslen-Zeichen) als Zeichen eines Querdruckschmerzes der Fingergrundgelenke.



Abbildung 1: Hand eines RA-Patienten mit typischer Schwellung der Fingergrund- und Fingermittelgelenke sowie beginnender Atrophie der Handbinnenmuskulatur (14)

Neben den klassischen Gelenkbefunden können im Rahmen einer RA auch verschiedene Organsysteme wie Herz, Lungen, Nieren, Augen und Gefäße betroffen sein. Diese als „extraartikulär“ bezeichneten Manifestationen haben hinsichtlich Verlauf, Schweregrad und Letalität der Erkrankung prognostische Bedeutung.

1.1.4 Diagnostik

Der Beginn der Erkrankung ist häufig mit unspezifischen Symptomen vergesellschaftet, so dass im Initialstadium eine Abgrenzung zu anderen rheumatischen Erkrankungen, infektiösen Arthritiden oder aktivierten Arthrosen oft schwierig ist.

Insbesondere die Frühdiagnostik mit Einleitung einer raschen effektiven Therapie zur Vermeidung irreversibler Gelenkschäden spielt jedoch eine immer größere Rolle und besitzt höchste Priorität. Ziel und Anspruch der heutigen Rheumatologie ist die klinische Remission, Hemmung der radiologischen Progression und Verhinderung von Langzeitfolgen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Lymphomentstehung.

Um diesem Anspruch Rechnung zu tragen, wurden 2010 die Klassifikationskriterien der amerikanischen und europäischen Rheumatologengemeinschaft (ACR-/EULAR-Klassifikationskriterien) überarbeitet und modifiziert. Serologische Parameter haben hierbei einen größeren Einfluss erlangt, hingegen sind die erst im weit fortgeschrittenen Stadium detektierbaren radiologischen Veränderungen nicht mehr berücksichtigt.

Da es keine absolut spezifischen und beweisenden Parameter für das Vorliegen einer RA gibt, wurde durch die ACR/EULAR ein Kriterienkatalog entwickelt. Seine Anwendung unter Einbeziehung der Anamnese, klinischen Untersuchung und der Laborbefunde erleichtert die Diagnosestellung einer RA, auch in ihrer frühen Form.

Aktuelle Klassifikationskriterien für die RA	
Gelenkbeteiligung	
1 großes Gelenk	0
2 - 10 große Gelenke	1
1 - 3 kleine Gelenke (mit/ohne Beteiligung großer Gelenke)	2
4 - 10 kleine Gelenke (mit/ohne Beteiligung großer Gelenke)	3
> 10 Gelenke (davon mindestens 1 kleines Gelenk)	5
Serologie	
RF <u>und</u> anti-CCP-Ak negativ	0
RF <u>und/oder</u> anti-CCP-Ak niedrig positiv	2
RF <u>und/oder</u> anti-CCP-Ak hoch positiv	3
Akute-Phase-Reaktion	
CRP <u>und</u> BSG normal	0
CRP <u>und/oder</u> BSG erhöht	1
Dauer der Beschwerden	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1

Abbildung 2: Klassifikationskriterien für die RA nach ACR/EULAR (15)

Ab mindestens 6 Punkten kann die Erkrankung als RA klassifiziert werden, bereits ab 5 Punkten gilt sie als wahrscheinlich (15).

1.1.5 Labordiagnostik

Die Labordiagnostik dient der Diagnosestellung, der Beurteilung der Krankheitsaktivität, dem Nachweis von Organmanifestationen und dem Therapiemonitoring.

1.1.5.1 Entzündungsparameter

Im akuten Schub und bei hoher Krankheitsaktivität einer RA zeigen sich im Rahmen einer „Akut-Phase-Reaktion“ erhöhte Entzündungswerte. Laborchemisch lassen sich neben einer beschleunigten Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) erhöhte Serumspiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) und Ferritins nachweisen. Im Blutbild kann eine Leuko- und Thrombozytose sowie eine normo- oder hypochrome Anämie vorliegen. Die Konstellation der Parameter ist jedoch keineswegs spezifisch für die RA und zeigt sich vor allem bei Infekten oder anderen Autoimmunerkrankungen in ähnlicher Form.

1.1.5.2 Rheumafaktor

Als Rheumafaktor (RF) bezeichnet man eine heterogene Gruppe von Autoantikörpern, die gegen Antigene des Fc-Fragments von Immunglobulin G (IgG) gerichtet sind (1,16). Typischerweise handelt es sich um Immunglobuline der Klasse M (IgM-RF), seltener um die der Klasse A (IgA-RF), Klasse G (IgG-RF) oder Klasse E (IgE-RF). Ihre Sensitivität beträgt im Initialstadium der RA circa 40 % und steigt im weiteren Verlauf der Erkrankung auf bis zu 75 – 80 % an (2). Die Spezifität liegt bei 80 – 90 %, wobei sie für IgM-RF am größten ist (16). Rheumafaktoren können auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen wie dem Sjögren Syndrom und weiteren Kollagenosen, chronischen Infektionskrankheiten wie Hepatitis C, Malignomen sowie bei 5 – 10 % der gesunden Menschen vorkommen, so dass ihr Nachweis nicht beweisend für eine RA ist (2). Gelingt der serologische Nachweis des Rheumafaktors bei gesicherter Diagnose einer RA, so bezeichnet man diese als „seropositive RA“.

1.1.5.3 Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene (ACPA)

Der serologische Nachweis von Autoantikörpern über die klassische Bestimmung des Rheumafaktors hinaus hat sich in den letzten Jahren als fester Bestandteil in der Diagnostik einer RA etabliert. Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene (ACPA) stehen dabei – auch hinsichtlich möglicher Zusammenhänge in der noch nicht aufgeklärten Pathogenese der Krankheit – im Mittelpunkt des Interesses.

Als Peptide mit potenzieller Autoantigenität konnten unter anderem Filaggrin, Fibrin, Fibrinogen und Vimentin identifiziert werden (17). Die Citrullinierung dieser Peptide wird enzymatisch in der Synovia durch die Peptidylarginindeiminase katalysiert und ist per se physiologisch. Jedoch können bei Vorhandensein einer entsprechenden immunologischen und genetischen Prädisposition die citrullinierten Peptide mit großer Wahrscheinlichkeit eine Autoimmunreaktion induzieren und zur Ausschüttung von ACPA führen (18).

Mit den üblichen laborchemischen Testmethoden lassen sich in der Gruppe der ACPA einerseits Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin (anti-MCV-Ak) und andererseits Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (anti-CCP-Ak) unterscheiden. Die Bezeichnung „zyklisch“ ist technischen Ursprungs, da der Nachweis der Autoantikörper im Testsystem durch Bindung an künstlich hergestellte citrullinierte Peptide mit Ausbildung einer Ringstruktur erfolgt (18).

Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide sind Bestandteil der neuen Klassifikationskriterien einer RA und in der klinischen Routine umfassend erprobt. Ihre Spezifität beträgt 97 %, ihre Sensitivität liegt bei 81 % (16,19). Sie lassen sich bereits in frühen Phasen der Erkrankung mit möglicherweise noch unspezifischer Symptomatik oder sogar Jahre vor der klinischen Manifestation einer RA nachweisen (19,20). Bei Untersuchungen eingelagerter Blutproben von RA-Patienten konnten anti-CCP-Ak bis zu 9 Jahre vor dem erstmaligen Auftreten einer Arthritis detektiert werden (16).

Der Nachweis von anti-CCP-Ak ist positiv assoziiert mit dem frühzeitigen Auftreten erosiver und destruktiver Veränderungen sowohl im Anfangsstadium als auch im weiteren Verlauf der Erkrankung (18). Sie zeigen somit einen aggressiveren Verlauf mit einer schlechteren Prognose an (16). Dieser Effekt ist nochmals verstärkt bei gleichzeitigem Nachweis des „shared epitope“ (20). In den letzten Jahren haben die anti-CCP-Ak den Rheumafaktor als serologischen Parameter zur frühzeitigen Diagnosesicherung und Abschätzung des Schweregrades der RA ergänzt und schließlich in seiner prognostischen Bedeutung abgelöst (20).

1.1.5.4 Die „shared epitope“-Hypothese

Als „shared epitope (SE)“ bezeichnet man eine spezielle hypervariable Region der β -Kette bestimmter MHC-Komplex (Haupthistokompatibilitätskomplex, HLA-System)

codierter Moleküle, die gleichzeitig Bestandteil der Peptidbindungsstelle (Antigenbindungsstasche) sind (1). Bei Vorliegen des SE werden die citrullinierten Peptide optimal gebunden und lösen somit eine verstärkte immunologische T-Zell-Aktivierung mit konsekutiver B-Zell-Antwort aus. Insbesondere für die Histokompatibilitätskomplexe HLA-DR 4 und HLA-DR 1 konnte durch das Vorhandensein des „shared epitope“ eine signifikante Assoziation zur anti-CCP-Ak-Produktion und erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer RA nachgewiesen werden (21). Die Sensitivität von HLA-DR 4 bei RA-Patienten beträgt 61 % (19). Die Allele der Histokompatibilitätskomplexe werden vererbt und bilden somit einen Teil der Grundlage für die familiäre Häufung der RA. So haben Geschwister von RA-Patienten ein 17-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko (16). Obwohl die „shared epitope“-Hypothese vielversprechend wirkt, ist ihre Anwesenheit weder notwendig noch ausreichend erklärend für die Komplexität der Pathogenese der RA (22).

1.1.6 Radiologische Verfahren

Die Gelenksonografie (Arthrosonografie) ist ein wertvolles und patientenfreundliches Verfahren mit hoher Aussagekraft in der Früharthritisdagnostik. Aufgrund ihres guten Weichteilkontrastes können Synovitiden, Ergüsse, synoviale Hypertrophien und begleitende Sehnen- bzw. Sehnenscheidenentzündungen (Tendinitis bzw. Tendovaginitis) nachgewiesen werden. Das Ausmaß der powerdopplersonografischen Hyperperfusion der Synovitis erlaubt Rückschlüsse auf die Aktivität eines Gelenkprozesses. Außerdem lassen sich entzündliche Knorpel-Knochenläsionen wie Usuren sehr früh als Konturunregelmäßigkeit oder Konturunterbrechung erkennen, oftmals früher als konventionell röntgenologisch.

Die jährliche Röntgenaufnahme der Hände und Füße in 2 Ebenen dient zur Verlaufskontrolle der Erkrankung. Gelenknahe Osteoporose, Gelenkspaltverschmälerung, Erosionen, Usuren, Subluxationen, Destruktionen und Ankylosierungen sind typische Befunde bei der RA (2). Sie sind Zeichen eines fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung. Knochenappositionen finden sich nicht.

Durch die Magnetresonanztomografie (MRT) können entzündliche Veränderungen rasch objektiviert werden. Erosionen und ein Knochenödem lassen sich frühzeitig darstellen und zeigen einen beginnenden destruktiven Verlauf an. Ein großer Vorteil der

MRT gegenüber der konventionellen Röntgendiagnostik liegt in der Beurteilung des Atlantoaxial- und Kiefergelenkes.

1.1.7 Therapie

Die RA als systemisch-entzündliche Autoimmunkrankheit bedarf einer systemischen immunsuppressiven Therapie. Diese sollte frühzeitig innerhalb von 3 Monaten nach Symptombeginn begonnen und durch einen erfahrenen internistischen Rheumatologen geleitet werden (23).

Generelles Therapieziel in der Behandlung der RA ist die klinische Remission. Ein üblicher und am häufigsten angewendeter Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität ist der „Disease Activity Score 28“ (DAS-28), wobei ein Wert unter 2,6 als Remission definiert wird. Insbesondere bei fortgeschrittener RA gilt die niedrigstmögliche Krankheitsaktivität als alternative Zielstellung (24). Für den Patienten bedeutet dies eine Optimierung der Lebensqualität, Minimierung der Morgensteifigkeit, Erhaltung der Mobilität und Vermeidung des Krankheitsprogresses in Form fortschreitender knöcherner Erosionen, kardiovaskulärer Begleiterkrankungen sowie Invalidität.

Das Behandlungsziel sollte innerhalb von 3 bis 6 Monaten erreicht werden (24). Verschiedene ineinandergreifende Therapiemodalitäten werden dazu angewendet.

Physikalische Maßnahmen wie die Krankengymnastik, Hydro- und Ergotherapie dienen der Aufrechterhaltung der Beweglichkeit und verhindern Kontrakturen und Muskelatrophien. Zur symptomatischen Schmerztherapie werden nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) eingesetzt. Allerdings sind diese im akuten Schub oft nicht ausreichend und haben aufgrund einer nur geringen antientzündlichen Wirkung keinen krankheitsmodifizierenden Effekt. Für einen schnellen und potenten antientzündlichen Effekt werden daher orale Glukokortikoide eingesetzt. Bei gesicherter RA sollte gleichzeitig eine Basistherapie begonnen werden. Da die dafür eingesetzten Medikamente den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen, werden sie als „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs) oder „langwirksame Antirheumatika“ (LWAR) bezeichnet. Ihre Wirkung entfaltet sich jedoch erst nach einigen Wochen, so dass eine überlappende Gabe von Glukokortikoiden in absteigender Dosierung notwendig ist. Das Immunsuppressivum Methotrexat (MTX) ist das üblicherweise zu Beginn einer Basistherapie stehende Substrat (24,25). Bei nicht ausreichender Krankheitskontrolle

unter der Monotherapie mit MTX in Kombination mit niedrig dosierten Glukokortikoiden, können andere Vertreter der DMARDs wie Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin hinzugefügt werden. „Biologicals“ stellen eine relativ neue therapeutische Möglichkeit in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen dar. Es handelt sich um gentechnisch hergestellte Substrate, deren Angriffspunkte die Beeinflussung der Signaltransduktionskaskaden einer Entzündungsreaktion und ihrer Vermittler, den Zytokinen wie TNF α , IL-1, IL-6, sind. Entsprechend der 2012 überarbeiteten S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) zur Behandlung einer RA wird die Anwendung eines TNF α -Antagonisten (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Certolizumab, Golimumab), des Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab oder des CTLA4-Ig-Fusionsproteins Abatacept bei Nichterreichen der Therapieziele nach adäquater Dosierung von mindestens 2 DMARDs und über einen Zeitraum von jeweils 3 Monaten empfohlen. Dabei gilt die fortgeführte Kombination mit MTX als wirksamer als ihre Monotherapie (24). Vorgezogen werden kann der Beginn der Biologikatherapie bei ungünstigen Prognosefaktoren wie hochpositiver Rheumaserologie (hochtitriger Rheumafaktor/anti-CCP-Ak), hoher Entzündungsaktivität (hohe BSG/CRP) sowie frühzeitiges Auftreten von Erosionen und ihrer Progression (24).

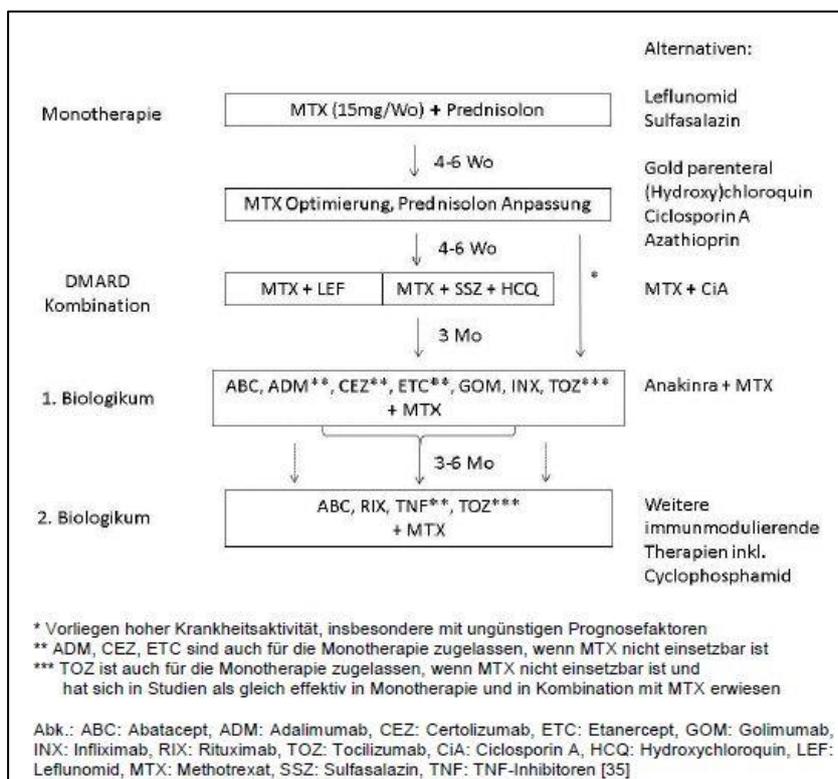


Abbildung 3: Therapiealgorithmus für die Rheumatoide Arthritis nach S1-Leitlinie der DGRh (24)

Bei Befall einzelner Gelenke können frühzeitig auch Steroide intraartikulär appliziert werden. Weiterhin stehen in Einzelfällen bei fehlender entzündlicher Kontrolle einzelner Gelenke die operative Synovektomie oder Radiosynoviorthese zur Verfügung.

Unter Anwendung dieser Modalitäten können die Therapieziele mit großer Mehrheit erreicht werden. Die jährlichen Kosten von durchschnittlich circa 5000 Euro für die ambulante und stationäre Betreuung bzw. medikamentöse Behandlung eines Patienten sind sehr hoch, wobei sie durch die Reduktion der doppelt so hohen indirekten Kosten wie Arbeitsausfall, Arbeitslosigkeit und Frühberentung kompensiert werden können und das Behandlungskonzept bei frühzeitiger Diagnosestellung, guter rheumatologischer Versorgung und Erhaltung der aktiven Teilnahme am Arbeitsmarkt als kosteneffizient gilt (26,27).

Das Verständnis immunologischer Prozesse bei der Entstehung einer chronischen Arthritis wächst weiter und damit auch die Entwicklung neuer Wirkstoffe. Studien zur Blockade proinflammatorischer Zytokine wie IL-12/23/17 sowie JAK-Inhibition (Tofacitinib) sind wichtige Beispiele mit zum Teil präklinischer Erprobung (28).

1.1.8 Kardiovaskuläre Morbidität bei Rheumatoider Arthritis

Patienten mit RA weisen eine verkürzte Lebenserwartung auf (29). Diese variiert studienabhängig zwischen 3 bis 18 Jahren und ist vergleichbar mit der Prognose einer koronaren Dreigefäßkrankheit oder eines Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV (30). Die erhöhte Mortalität ist dabei vom Ausmaß der Krankheitsaktivität abhängig (31). Hauptsächlich dafür scheinen kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Ereignisse zu sein, wobei klassische Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Adipositas, Bewegungsmangel sowie Nebenwirkungen der antirheumatischen Therapie eine um mehr als 3-fach erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und eine bis zu 5-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität nicht erklären konnten (29,30,32,33). Dies hat zur Annahme geführt, dass vielmehr die systemische Entzündungsaktivität selbst eine große Rolle für die vorzeitige Entwicklung von Atherosklerose bei Patienten mit RA spielt. Die Störung der Endothelfunktion durch Mechanismen wie Endotheldysfunktion und vaskuläre Inflammation als Reaktion von Gefäßen auf eine systemische Entzündungsreaktion stehen dabei im Mittelpunkt der Atheroskleroseinduktion und ihrer Beschleunigung (29).

1.1.8.1 Mechanismen der entzündungsassoziierten Atherosklerose bei RA

In den vergangenen Jahren hat das Verständnis der Mechanismen der Atheroskleroseentstehung deutlich zugenommen. Die gestörte Lipidkonstellation ist dabei nicht mehr alleiniger Bestandteil der pathogenetischen Prozesse. Vielmehr scheinen chronische Entzündungsreaktionen sowie ihre zellulären Signalkaskaden eine wichtige Rolle in der Entwicklung und dem Voranschreiten des Gefäßschadens im Sinne endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose und Plaqueinstabilität mit konsekutiv akutem Koronarsyndrom zu spielen (34,35).

Eine gestörte Endothelzellfunktion geht der Entwicklung atherosklerotischer Läsionen voraus (36). Die Endothelzellen verändern sich dabei insofern, dass sie einen proinflammatorischen, prokoagulatorischen, prothrombotischen und proapoptotischen Phänotyp aufweisen. Diese Merkmale beschreiben den Begriff der endothelialen Dysfunktion und gehen mit einer gestörten Vasomotorik einher (29). Folgende molekulare Mechanismen werden als Ursache dieser Veränderung herangezogen und gelten als Schlüssel in der Verbindung zwischen systemischer Inflammation und Atherogenese.

Proinflammatorische Zytokine

Zytokine sind Signalstoffe, die eine Immunantwort und somit die Entzündungsreaktion regulieren. Proinflammatorische Zytokine wie TNF α , IL-1 β und IL-6 sind selbst in Phasen klinischer Remission bei Patienten mit RA erhöht (29). Insbesondere durch Experimente mit TNF α konnten zytokinvermittelte Endothelfunktionsstörungen nachgewiesen werden. Unter seinem Einfluss ist die endothelvermittelte Vasodilatation reduziert, ferner konnten vasokonstriktorische Wirkungen mehrerer Zytokine aufgezeigt werden (37).

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein wesentlicher Mediator in der Integrität des Endothels. Es wird enzymatisch durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) gebildet und reguliert die endothelzellabhängige Vasomotorik sowie weitere Funktionen eines gesunden Endothels (38,39). TNF α reduziert die Expression und Stabilität der eNOS, wodurch ein NO-Mangel entsteht (29). Die Folge ist eine vermehrte Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen und Chemokinen wie MCP-1 mit gesteigerter Leukozytenadhäsion und -transmigration (40,41). NO besitzt außerdem antiinflammatorische sowie

antikoagulatorische Wirkungen und reduziert die Proliferation glatter Muskelzellen. Durch den Einfluss proinflammatorischer Zytokine schwächen sich diese Wirkungen ab und begünstigen die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion.

Nuclear factor kappa B (NF κ B) ist ein wichtiger Transkriptionsfaktor, der die Signale proinflammatorischer Zytokine in den Zellen vermittelt. Neben chemotaktischen Wirkungen induziert NF κ B die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine aus dem Endothel selbst, wodurch die entzündungsvermittelte endotheliale Dysfunktion unterhalten und die Entwicklung einer atherosklerotischen Läsion begünstigt wird (29).

Durch den Einfluss von TNF α kommt es zur vermehrten Expression des Apoptosesignalrezeptors Fas auf Endothelzellen (29). Dies führt im Zusammenhang mit reaktiven Sauerstoffspezies zur Schädigung und Begünstigung der Apoptose von Endothelzellen (42).

Die Beispiele verdeutlichen die große Bedeutung der Zytokine in der Auslösung und Progression von Atherosklerose bei chronisch entzündlichen Erkrankungen. Verstärkt wird dieser Zusammenhang durch die Tatsache, dass Messungen der endothelabhängigen Vasodilatation unter der Therapie mit TNF α -Antagonisten eine deutliche Besserung der Endothelfunktion zeigten (43,44).

C-reaktives Protein (CRP)

Die quantitative Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP), einem Akut-Phase-Protein, dient vor allem der Beurteilung des Schweregrades einer systemischen Entzündungsreaktion. Aus der kardiologischen Forschung ist der Einfluss entzündlicher Prozesse innerhalb der atherosklerotischen Läsion bekannt. Eine hohe Entzündungsaktivität ist dabei mit einer verminderten Plaquestabilität und der erhöhten Gefahr einer Plaqueruptur mit konsekutivem Myokardinfarkt assoziiert (45). Somit gilt das CRP als Surrogatparameter für das individuelle kardiovaskuläre Risiko sowohl bei Gesunden als auch Patienten mit koronarer Herzkrankheit (29,30).

Neuere Erkenntnisse zeigen einen direkten Einfluss des CRPs in der Pathogenese der endothelialen Dysfunktion und Atherosklerose. Die Wirkungen werden dabei über den CRP-Rezeptor CD32 (Fc- γ -Rezeptor II) vermittelt (46). Unter dem Einfluss von CRP ist die Stabilität der eNOS-Transkripte sowie das Vorhandensein von I κ B, dem physiologischen Inhibitor von NF κ B, vermindert. Die vaskuläre NO-Depletion und

Enthemmung der NF κ B-Wirkung sind die Folge und begünstigen – über oben genannte Mechanismen – die entzündungsvermittelte Entstehung der endothelialen Dysfunktion (47,48).

Durch das CRP wird die Expression des Angiotensin-I-Rezeptors auf glatten Muskelzellen stimuliert und somit die vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II sowie die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale verstärkt (49). Weiterhin konnte unter dem Einfluss von CRP eine vermehrte Expression des endothelialen Rezeptors für oxidiertes LDL (LOX-1) sowie eine erleichterte Aufnahme des LDL in Makrophagen mit vermehrter Schaumzellbildung nachgewiesen werden (50,51). Durch Induktion der Apoptose glatter Muskelzellen wirkt CRP destabilisierend auf die atherosklerotische Plaque und erhöht somit die Rupturgefahr (52).

Gegenwärtig erforscht wird der Einfluss von CRP auf zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen (CEP). CRP begünstigt ihre Apoptose und Funktionsbeeinträchtigung (53). Studien konnten die funktionelle und mengenmäßige Einschränkung dieser an endothelialen Reparaturmechanismen beteiligten Zellen im Rahmen einer RA nachweisen (54).

Mikropartikel (Exosomen)

Zelluläre Mikropartikel sind vesikulär an die Blutzirkulation abgegebene Zellmembranbestandteile. Ihre Größe beträgt zwischen 0,05 bis 1 μ m und sie können prinzipiell von allen Zellen – vor allem jedoch Thrombozyten und Leukozyten – gebildet werden. Durch ihre Oberflächenrezeptoren und beinhalteten Proteine sind sie direkt und indirekt an der interzellulären Kommunikation beteiligt und ähneln in ihrer Funktion daher den Zytokinen (29).

Im Rahmen entzündlicher Systemerkrankungen konnten gesteigerte Konzentrationen von Mikropartikeln nachgewiesen werden. Ihr Einfluss auf Blutgerinnung, Endothelfunktion, Vasomotorik, Leukozytenadhäsion und –transmigration spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung der entzündungsabhängigen Endotheldysfunktion (29). Ähnlich wie oxidiertes LDL führen Mikropartikel zur vaskulären NO-Depletion, Störung der Vasomotorik und Stimulation der endothelialen Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie IL-1 β , IL-6 und IL-8 (46,48,49). Auch in der

Synovialflüssigkeit bei RA konnten vermehrt Mikropartikel nachgewiesen werden, die über Fibroblasten eine gelenkdestruierende Wirkung vermitteln.

Gefäßschädigung durch RA-spezifische Phänomene

Zelluläre und humorale Immunphänomene können zur Gefäßschädigung mit konsekutiver Atherosklerose im Rahmen einer RA beitragen, wobei ihre Mechanismen noch nicht vollständig aufgeklärt sind.

Patienten mit RA zeigen – ebenso wie Patienten mit instabiler Angina pectoris – eine signifikante Vermehrung atypischer klonal expandierender CD4+ T-Zellen (29). Diese Zellpopulation zeichnet sich durch einen Verlust des kostimulatorischen Moleküls CD28, eine Reduktion der T-Zellrezeptordiversität, eine gesteigerte Produktion von Interferon- γ (IFN γ) und eine Resistenz gegenüber der Antigen- und Fas-vermittelten Apoptose aus (29,55,56). Schwere Krankheitsverläufe und das vermehrte Auftreten extraartikulärer Manifestationen wurden unter Vorhandensein dieser Zellpopulation verzeichnet (57,58).

Weiterhin können sich diese T-Zellen zu Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) mit Expression von killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) und Produktion zytotoxischer Substanzen (Granzym B und Perforin) differenzieren (59). Eine enge Assoziation zwischen dem Auftreten dieses Zelltyps und dem Ausmaß der vasomotorischen Störung sowie Atheroskleroseinduktion im Rahmen einer RA konnte aufgezeigt werden (60). Möglicherweise spielen dabei zytotoxische Effekte auf Endothelzellen oder eine durch direkte Zell-Zell-Interaktion ausgelöste systemische Aktivierung von Endothelzellen mit Induktion proatherosklerotischer Prozesse eine entscheidende Rolle (61). Unter der Therapie mit TNF α -Blockern konnte eine Reduktion dieser Zellpopulation verzeichnet werden, wobei das Ausmaß dieses Effektes auf die tatsächliche Besserung der Vasomotorik unter der genannten Therapie bisher nicht geklärt ist (62).

Humorale Immunphänomene wie das Auftreten von Rheumafaktoren sind nicht RA-spezifisch, jedoch nachweislich mit einer gesteigerten Mortalität vor allem durch kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert (63,64). Es konnte eine enge Korrelation zwischen dem Auftreten von RF und der endothelialen Dysfunktion nachgewiesen werden (34).

1.1.8.2 Klassische Risikofaktoren

In der Vergangenheit konnten zahlreiche Umweltfaktoren und genetische Faktoren identifiziert werden, die je nach Anzahl und Ausprägung die Entstehung der Atherosklerose und koronaren Herzkrankheit signifikant beeinflussen.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren für vorzeitige Atherosklerose
Tabakkonsum
Hypertonie (RR \geq 140/90 mmHg oder antihypertensive Medikation)
niedriges HDL-Cholesterin ($<$ 1,0 mmol/l bzw. $<$ 40 mg/dl)
erhöhtes LDL-Cholesterin (\geq 4,1 mmol/l o. in Abh. zusätzl. Risikofakt.)
Diabetes mellitus
positive Familienanamnese (KHK/Herzinfarkte bei Verwandten 1 Gr.)
Lebensalter (Männer \geq 45 Jahre, Frauen \geq 55 Jahre)
Adipositas (BMI \geq 30 kg/m ²)
Bewegungsmangel/Inaktivität
falsche Ernährungsgewohnheiten
Hypertriglyceridämie
erhöhtes Lipoprotein-a
erhöhtes Homocystein
proinflammatorische Faktoren (hs-CRP)
gestörte Glukosetoleranz/Nüchtern glukose
Thromboseneigung
atherogene Diät

Abbildung 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren für vorzeitige Atherosklerose mit Bestätigung gemäß National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, fett dargestellt sind die Hauptrisikofaktoren (1,2,65)

Zahlreiche klassische Risikofaktoren akkumulieren auch bei Patienten mit RA. Dabei scheinen Faktoren wie männliches Geschlecht, Zigarettenrauchen oder die persönliche kardiovaskuläre Vorgeschichte mit einem eher niedrigeren kardiovaskulären Risiko im Vergleich zu Gesunden assoziiert zu sein, was die Bedeutung des Einflusses RA-spezifischer Prozesse unterstreicht (66). Bedingt durch die systemische Entzündungsaktivität mit teilweise bedeutsamen krankheitsspezifischen Phänomenen kann sich der Einfluss klassischer Risikofaktoren aber auch aggravierend (29).

Nikotinkonsum

Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung der RA. Für rauchende Männer und Frauen konnte ein um die Hälfte erhöhtes Risiko erfasst werden, an einer seropositiven RA zu erkranken (67). Ebenso kann ein vorgezogener Erkrankungsbeginn

beobachtet werden. Dabei scheint weniger die Menge, sondern vielmehr die Dauer des Nikotinkonsums bedeutsam zu sein (67). Als Ursache wird eine nikotinabhängig vermehrte Citrullinierung von Proteinen angenommen, die vom Immunsystem als „fremd“ erkannt werden und eine immunologische Reaktion initiieren können (18,67). So weisen Raucher verhältnismäßig gehäuft und frühzeitig Rheumafaktoren sowie anti-CCP-Ak auf, die ihrerseits selbst Prädiktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität sind (34). Eine bis zu zwanzigfach erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit sowie achtfach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität konnte für die Kombination mit Nachweis von anti-CCP-Ak, Homozygotie für das „shared epitope“ und Nikotinkonsum nachgewiesen werden (67,68).

Aufgrund schwererer Krankheitsverläufe mit höherer Krankheitsaktivität, stärkerer Funktionseinschränkung und stärkeren Schmerzen benötigen Raucher stärkere Medikamente, was sich in einem höheren Anteil von DMARDs, DMARD-Kombinationen sowie einem höheren Biologikaverbrauch im Vergleich zu Nichtrauchern zeigt (67). Jedoch sprechen Raucher auf derartige Basistherapien deutlich schlechter an (69). In Langzeitstudien wurde gezeigt, dass auch das Einstellen des Nikotinkonsums nach dem Ausbruch der Erkrankung keinen relevanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat, was auf irreversible immunologische Prozesse des Rauchens in der präklinischen Phase schließen lässt (69).

Durch Beendigung des Nikotinkonsums lässt sich zwar der Krankheitsverlauf kaum beeinflussen, dennoch kann ein zusätzlicher potenter kardiovaskulärer Risikofaktor langfristig gemieden werden. Ebenso kann durch Primärprävention bei familiärer Vorbelastung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Erkrankung in Folgegenerationen reduziert werden (67).

Fettstoffwechselstörungen

Im Rahmen entzündlicher Erkrankungen – wie auch der RA – kann ein verändertes Lipidmuster nachgewiesen werden, welches bereits der Diagnose der Grunderkrankung vorausgehen kann (66,70). Hauptverantwortlich dafür scheinen proinflammatorische Zytokine im Rahmen der chronischen Entzündungsaktivität zu sein. Diese stimulieren die Lipolyse und Freisetzung freier Fettsäuren aus Adipozyten, steigern die Triglycerid- und Fettsäuresynthese in Hepatozyten und reduzieren die Lipoproteinlipaseaktivität des Endothels (30). Infolgedessen zeigt sich eine typische Dyslipidämie mit

Hypertriglyceridämie, niedrigem HDL, niedrigem Gesamtcholesterin und Akkumulation kleiner dichter LDL (29). Außerdem wird durch die Entzündungsmediatoren ein funktionell verändertes und oxidiertes HDL nachgewiesen, welches zusammen mit einer ebenfalls durch Zytokine stimulierten Superoxidfreisetzung aus Monozyten und Endothelzellen die Oxidierung von LDL und Schaumzellbildung sowie Reduktion der antioxidativ wirksamen Paraoxonase begünstigt (29,34,66). Die Lipidkonstellation mit vermehrtem oxidierten LDL und vermindertem – aber anteilmäßig modifiziertem – HDL gilt als hochgradig proatherogen und hat wesentliche Bedeutung in der Induktion von endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose und kardiovaskulärer Morbidität im Rahmen einer RA (71). Das Ausmaß der Dyslipidämie korreliert dabei stark mit der Entzündungsaktivität (30). Einige Studien konnten ebenfalls eine veränderte proatherogene Lipidkonstellation unter dem Einfluss antirheumatischer Medikamente wie Glukokortikoiden und einiger Biologika aufzeigen (72,73).

Diabetes mellitus

Bereits 1991 konnte experimentell bei Patienten mit RA eine basale Hyperinsulinämie und periphere Insulinresistenz in Abhängigkeit der systemischen Entzündungsaktivität detektiert werden (74). Die proinflammatorischen Zytokine TNF α und IL-6 behindern die Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel und stimulieren ferner die Lipolyse aus den Adipozyten. Die dadurch frei zirkulierenden Fettsäuren scheinen hauptverantwortlich für die periphere Insulinresistenz zu sein (29,30). Durch Blockade von TNF α konnte bei RA-Patienten eine signifikante Besserung der Insulinresistenz verzeichnet werden (75). Auch unter der Therapie mit primär diabetogen wirkenden Steroiden konnte über eine Reduktion der systemischen Entzündungsaktivität die Insulinsensitivität deutlich gebessert werden (76).

Körpergewicht

Übergewicht ist ein im Verhältnis zur Körpergröße erhöhtes Körpergewicht. Zur Interpretation bzw. orientierenden Einordnung des Körpergewichts wird üblicherweise der Body-Mass-Index (BMI) angegeben, wonach bei einem BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ von Übergewicht und $> 30 \text{ kg/m}^2$ von Fettleibigkeit (Adipositas) gesprochen wird. Bauchfettleibigkeit mit einem Bauchumfang $\geq 102 \text{ cm}$ bei Männern und $\geq 88 \text{ cm}$ bei Frauen ist ebenso wie ein erhöhter BMI ein anerkannter kardiovaskulärer Risikofaktor (77).

In der Normalbevölkerung birgt ein niedriger BMI keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (66). Anders bei Patienten mit RA, die bei niedrigem BMI paradoxerweise eine dreifach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität aufzeigen (78). Ursächlich dafür wird eine im BMI nicht berücksichtigte Veränderung der Körperform bei RA-Patienten angesehen (79). Mehr als 50 % der Patienten mit RA weisen ein verändertes Körperschema auf, was auch als „rheumatoide Kachexie“ bezeichnet wird (80). In Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität kommt es einerseits durch Aktivierung von NF κ B, andererseits durch eine zunehmende Immobilität zum Abbau der Skelettmuskulatur und stammbetonter Fettleibigkeit. Dies spiegelt sich in einer kürzlich veröffentlichten Studie hinsichtlich der erhöhten Prävalenz des Metabolischen Syndroms bei RA-Patienten wider. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des BMI, jedoch konnten bei RA-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden hochsignifikante Unterschiede im Taillenumfang nachgewiesen werden (33).

Bauchfettleibigkeit ist ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Durch proinflammatorische Zytokine stimulierte Adipozyten sind metabolisch aktive Zellen, die über Adipozytokine den Energiestoffwechsel regulieren und die systemische Entzündungsaktivität unterhalten können. 30 % der entzündlichen systemischen Belastung eines adipösen RA-Patienten stammen aus dem Fettgewebe selbst (30).

Arterieller Hypertonus

Aufgrund seiner Bedeutung innerhalb der Studie wird der arterielle Hypertonus gesondert betrachtet.

1.2 Arterielle Hypertonie

1.2.1 Definition

Als arterielle Hypertonie bezeichnet man eine Erkrankung des Gefäßsystems mit dauerhaft erhöhten arteriellen Blutdruckwerten über 140/90 mmHg (81,82). Die Prävalenz in Europa beträgt circa 50 %, wobei sie mit dem Alter ansteigt und Männer bis zur Menopause der Frauen etwas häufiger betroffen sind. Da nur 50 % aller Hypertoniker von ihrer Erkrankung wissen und wiederum nur 50 % der bekannten Hypertoniker adäquat behandelt werden, erreichen insgesamt lediglich 25 % der Patienten mit manifester Hypertonie eine gute Blutdruckeinstellung (81,82).

1.2.2 Klassifikation

In mehr als 90 % der Fälle liegt eine essentielle Hypertonie ohne eine einzelne organische Ursache vor. Dabei ergänzen und potenzieren sich auf Grundlage einer genetischen Prädisposition persönliche Lebensstilgewohnheiten wie Übergewicht, Nikotinkonsum, ungesunde Ernährung, Stress und mangelnde körperliche Bewegung. Nur selten können organische Ursachen wie Nierenarterienstenosen, Aortenisthmusstenosen, endokrinologische Erkrankungen wie Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom und Morbus Cushing sowie ein Schlaf-Apnoe-Syndrom oder entzündlich rheumatologische Erkrankungen wie Vaskulitiden und Systemischer Lupus erythematoses (SLE) für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie verantwortlich gemacht werden, die man dann als sekundäre Hypertonie bezeichnet (81,82,83).

1.2.3 Symptomatik

Die arterielle Hypertonie verläuft lange Zeit klinisch inapparent und wird häufig erst im Rahmen von Komplikationen auffällig. Kopfschmerzen, Ohrensausen, häufiges Nasenbluten, Nervosität oder thorakale Schmerzen können klinische Hinweise sein (81).

1.2.4 Therapie

Therapieziel bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ist die maximale langfristige Reduktion des kardiovaskulären Risikos (82). Darunter versteht man die maximale Reduktion der Entwicklung einer atherosklerotisch bedingten Angiopathie sowie deren

unmittelbare Folgen wie koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Nephropathie, Myokardinfarkt und Schlaganfall.

Grundlage jeder Bluthochdruckbehandlung ist die Prävention und konsequente Umstellung des individuellen Lebensstils mit Anstreben des Normalgewichts, regelmäßigem Tagesablauf, gesunder Ernährung, regelmäßiger körperlicher Betätigung, Nikotinverzicht und eingeschränktem Alkoholkonsum. In leichten Fällen kann dadurch bereits eine Normalisierung der Blutdruckwerte innerhalb von 3 Monaten erzielt werden. Andernfalls wird eine medikamentöse Therapie notwendig, wobei folgende Wirkstoffgruppen der ersten Wahl – unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen des Patienten – Anwendung finden (82).

1. ACE-Hemmer (z.B. Ramipril, Enalapril)
2. Angiotensin II-Antagonisten (z.B. Candesartan, Valsartan)
3. Kalziumantagonisten (z.B. Amlodipin, Lercanidipin, Verapamil)
4. Betablocker (z.B. Metoprolol, Bisoprolol)
5. Diuretika (z.B. Hydrochlorothiazid, Torasemid)

Antihypertensiva der Reserve wie Alpha-1-Rezeptorblocker, Alpha-2-Rezeptoragonisten, Renininhibitoren oder direkte Vasodilatoren werden nur selten eingesetzt. Gemäß der aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften wird für die Behandlung von Hypertonikern ein Zielblutdruck von $< 140/90$ mmHg in der Praxismessung empfohlen (82). Bei Vorliegen zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren wie zum Beispiel Diabetes mellitus sollte unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine noch stärkere Blutdrucksenkung angestrebt werden, wobei eine Grenze von $120/70$ mmHg insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) nicht unterschritten werden sollte (81,82). Gleiches gilt für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (84).

1.2.5 Arterieller Hypertonus als kardiovaskulärer Risikofaktor

Der arterielle Hypertonus ist als wichtiger kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Risikofaktor bekannt (85). Ursächlich dafür ist seine enge Beziehung zur Atherosklerose. So wird eine direkt proportionale Korrelation zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Ausprägung der Atherosklerose sowie dem kardiovaskulären Risiko beschrieben (81). Ein erhöhter Gefäßinnendruck führt über eine Intimaschädigung zur endothelialen Dysfunktion. Bei gleichzeitigem Überangebot an Lipoproteinen niedriger

Dichte (LDL) gelangen diese vermehrt in den subendothelialen Raum und können dort oxidiert werden. An der Gefäßwand wird durch die verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen (VCAM-1) die Diapedese von Monozyten stimuliert, die sich im subendothelialen Raum zu Makrophagen differenzieren und über eine vermehrte Aufnahme von oxidiertem LDL die Schaumzellbildung mit beginnender Lumeneinengung und Kalzifizierung begünstigen. Außerdem setzen sie zahlreiche Zytokine und Wachstumsfaktoren frei, die einerseits zum Einwandern glatter Muskelzellen aus der Media, andererseits zur Anheftung von Thrombozyten an der Gefäßwand führen. Letztere setzen Substanzen wie Thromboxan A₂ und platelet-derived growth factor (PDGF) frei, die zur Vasokonstriktion führen. Über die Summation von Schaumzellbildung, Vasokonstriktion, Minderung der Gefäßwandelastizität und Abnahme der dilatativen Kapazität manifestiert sich letztlich die Atherosklerose an einem hypertensiv geschädigten Gefäß. Durch eine gleichzeitige exponentielle Erhöhung der Scherkräfte, die ihre Wirkungen direkt an den Endothelzellen entfalten, wird der Prozess der Atheroskleroseinduktion insbesondere an Gefäßaufzweigungen potenziert. So konnte bereits für dauerhaft erhöhte Blutdruckwerte zwischen systolisch 130 – 139 mmHg und diastolisch 85 – 89 mmHg ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko detektiert werden und der arterielle Hypertonus ist die häufigste Vorerkrankung in der Vorgeschichte bei Patienten mit erstmaligem akutem Myokardinfarkt (86,87).

1.2.6 Arterieller Hypertonus und Rheumatoide Arthritis

Patienten mit RA weisen eine erhöhte Inzidenz einer arteriellen Hypertonie auf (29,30). Ob dies als Reaktion auf die systemische Entzündungsaktivität verstanden werden kann, ist gegenwärtig nicht geklärt. Es gibt jedoch Erkenntnisse, die einen Zusammenhang vermuten lassen. So konnte bei Gesunden eine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen Blutdruckwerten und IL-6-Konzentrationen im Serum beobachtet werden (29,30,88). Hohe CRP-Konzentrationen können über Reduktion der endothelialen NO-Produktion sowie Steigerung der Endothelin-1-Produktion, Oxidierung und Plättchenaggregation die Vasokonstriktion begünstigen. Weiterhin wird unter diesen Umständen eine vermehrte Expression des Angiotensin-1-Rezeptors mit konsekutiv verstärkter Wirkung von Angiotensin II verzeichnet, was ebenfalls zur Vasokonstriktion und über einen gesteigerten peripheren Gesamtwiderstand zur Manifestation einer arteriellen Hypertonie führen kann (66). Eine verminderte Gefäßwandelastizität bzw. erhöhte Gefäßwandsteifigkeit als Prädiktoren für die

Entwicklung einer Hypertonie wurden im Rahmen einer RA beobachtet (89). Repräsentiert durch eine hohe Pulsamplitude tragen sie entscheidend zur Endorganschädigung mit linksventrikulärer Hypertrophie und Mikroalbuminurie bei RA-Patienten bei (90).

In einer Studie an 400 RA-Patienten zeigte sich eine Prävalenz der arteriellen Hypertonie von 70,5 %, welche deutlich oberhalb derjenigen der englischen Normalbevölkerung lag (86). Wesentliche Geschlechtsunterschiede fanden sich nicht. Nur 60 % erhielten tatsächlich eine antihypertensive Therapie, die restlichen 40 % waren unbemerkt und unbehandelt. Vor allem jüngere und ältere Patienten wurden nur ungenügend überwacht und behandelt. Insgesamt wurden nur 13 % der RA-Patienten mit gleichzeitigem arteriellem Hypertonus ausreichend therapiert und kontrolliert. Führt man sich vor Augen, dass durch eine optimale antihypertensive Therapie in der Normalbevölkerung die Rate von Schlaganfällen um 40 %, die Rate von Myokardinfarkten um 20 % und die Rate von Herzinsuffizienz um mehr als 50 % gesenkt werden kann, so ist ein gewisser Anteil kardiovaskulärer Ereignisse in dieser Hochrisikogruppe der RA – mit chronischer Entzündungsaktivität, vermehrten Begleiterkrankungen wie Übergewicht, Dyslipidämie und Insulinresistenz sowie der Einnahme zahlreicher potenziell hypertensiv wirkender Medikamente wie NSAR und Glukokortikoiden – auch auf eine fehlende Risikokontrolle in der klinischen Routine zurückzuführen (86,91).

Experten fordern daher die Entwicklung intensiver Screeninguntersuchungen hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren bei der RA sowie deren aggressive Therapie – vergleichbar mit der Etablierung eines „Disease-Management-Programm“ bei Diabetes mellitus (86,90).

1.2.7 Rheumatoide Arthritis und vaskuläres Risiko

Insgesamt ist das kardiovaskuläre Risiko der RA mit dem eines Diabetes mellitus bei gleicher Krankheitsdauer vergleichbar (66, 92). Die Krankheitsdauer der RA sowie ihre Entzündungsaktivität korrelieren dabei eng mit dem Ausmaß der Atherosklerose (34). Interessanterweise konnte in Studien eine Abhängigkeit der frühzeitigen Sterblichkeit durch kardiovaskuläre Ereignisse und der Anzahl der entzündeten Gelenke detektiert werden (93). Patienten mit RA neigen häufiger zu „stillen“ und atypischen Infarkten sowie „fatalen“ Ausgängen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (86,94,95). Bereits

vor Diagnosestellung weisen Patienten mit RA vermehrt endotheliale Dysfunktionen und subklinische Atherosklerosestadien auf, die sich im Verlauf der Erkrankung zunehmend verschlechtern (96). Typischerweise findet sich ein beschleunigter Blutfluss in den Carotiden als Ausdruck einer Wandsteifigkeit (97). Vor allem innerhalb der ersten 6 Krankheitsjahre wurde die hauptsächliche Atherosklerosemanifestation an den Carotiden nachgewiesen (98). In Autopsien von RA-Patienten zeigten sich gehäuft eine entzündlich veränderte Adventitia, eine verdickte Media sowie vulnerable Plaqueformationen (99). Nach einer Studie von Maradit Kremers entspricht das absolute kardiovaskuläre Risiko eines RA-Patienten dem eines 5 bis 10 Jahre älteren nicht an RA erkrankten Menschen (100). Patienten mit RA sollten daher zukünftig engmaschig und gründlich im Rahmen der klinischen Routine hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikos kontrolliert werden (66,90).

1.3 Anatomie von Auge und Netzhaut

Das menschliche Auge ist wohl das Sinnesorgan, mit dem wir die Umwelt am vielfältigsten wahrnehmen. Paarig angeordnet und mit einer unfassbaren Vielfalt an nonverbalen Ausdrucksmöglichkeiten versehen, wird es oft auch als „Spiegel der Seele“ bezeichnet.

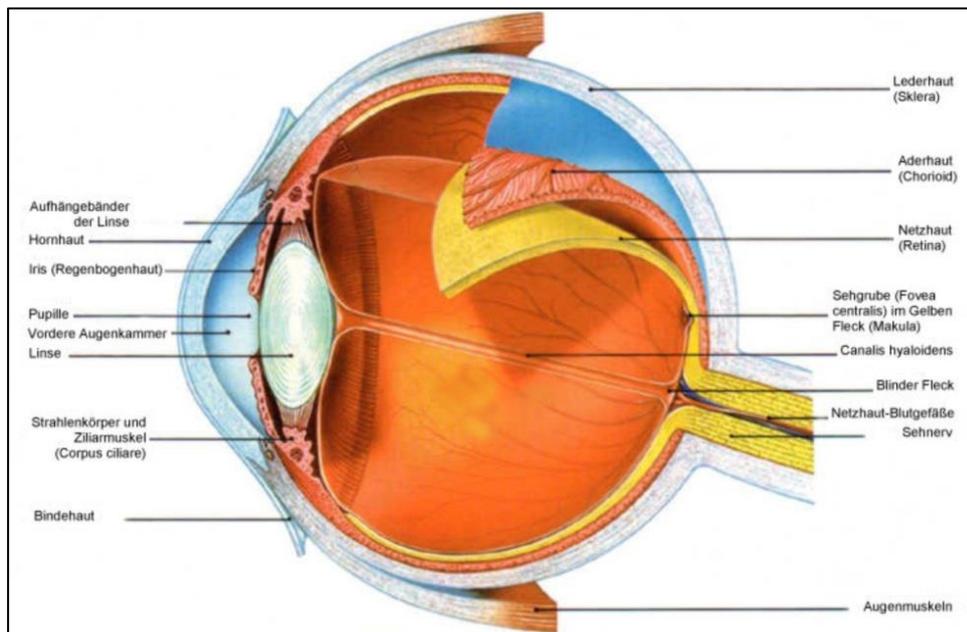


Abbildung 5: Menschliches Auge im Querschnitt und seine anatomischen Strukturen (101)

Die zentrale anatomische und funktionelle Struktur dieses komplexen optischen Apparates stellt die Retina (Netzhaut) dar. Entwicklungsgeschichtlich handelt es sich aufgrund ihres neuroektodermalen Ursprungs um einen vorgeschobenen Teil des Gehirns mit stiel förmiger Verbindung zum Zwischenhirn (102). Sie beinhaltet die Photorezeptoren und ist somit der lichtwahrnehmende Teil des Auges. In den Sinneszellen erfolgt durch photochemische Prozesse die Umwandlung des physikalischen Reizes des Lichts in elektrische neuronale Impulse, welche über ein komplexes neuronales Zellsystem an das zentrale Nervensystem zur höheren Verarbeitung weitergegeben werden (102). Zahlreiche weitere Strukturen des Auges und seiner Umgebung dienen hauptsächlich dem Schutz, der Versorgung, Bewegung und optimalen Lichtbrechung zur scharfen Abbildung eines Bildes auf der Netzhaut.

1.3.1 Hornhaut (Cornea)

Die Hornhaut ist eine klare, durch Tränenflüssigkeit benetzte und nach außen gewölbte Struktur des vorderen Augenabschnitts (102). Sie bildet den durchsichtigen Teil der

vorderen Bulbuswand und geht in einer zarten Rinne, dem Limbus corneae, zirkulär in die Lederhaut über (103). Durch eine speziell gekrümmte Form und eine nahezu vollständige Lichtdurchlässigkeit ist sie wesentlich an der optimalen Brechung und Fokussierung der einfallenden Lichtstrahlen auf die Retina beteiligt. Ihre Brechkraft beträgt +43 Dioptrien und weist damit den höchsten Brechungsindex aller Augenstrukturen auf (102). Neben der optimalen Lichtbrechung dient sie außerdem zum Schutz gegenüber mechanischen und bakteriellen Einflüssen (102,103).

Die Hornhaut ist in transversaler Richtung ovalär geformt. Ihr horizontaler Durchmesser beim Erwachsenen beträgt durchschnittlich 11,6 mm, ihr vertikaler Durchmesser 10,6 mm (103). Die Dicke der Hornhaut nimmt von zentral nach peripher zu, wodurch sie abgeflacht wie ein Meniskus imponiert. Der Krümmungsradius ihrer Wölbung beträgt circa 7,7 mm und ist kleiner als derjenige der angrenzenden Lederhaut und Vorderfläche der Linse (103).

Insgesamt können bei der Hornhaut mikroskopisch 5 Schichten unterschieden werden.

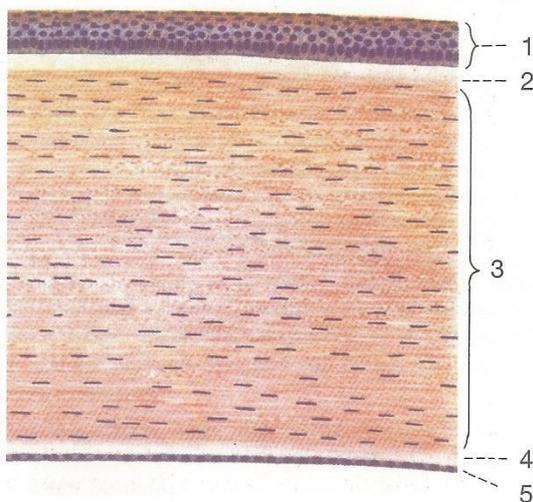


Abbildung 6: Menschliche Hornhaut im histologischen Querschnitt (1 Hornhautepithel, 2 Bowman-Membran, 3 Hornhautstroma, 4 Descemet-Membran, 5 Hornhautendothel) (102)

Um eine optimale Lichtdurchlässigkeit zu gewährleisten, kennzeichnet sich die Hornhaut durch einen konstanten – vom Endothel regulierten – Flüssigkeitsgehalt, einen regelmäßigen Aufbau des Epithels und eine strikt parallel zur Oberfläche angeordnete Organisation ihrer Bindegewebsfasern (102,103). Außerdem besitzt sie keine Blutgefäße, was sie als bradytrophes Gewebe kennzeichnet. Ihre Ernährung erfolgt stetig über den außen anliegenden und durch den Lidschlag kontinuierlich erneuerten Tränenfilm sowie das von innen angrenzende Kammerwasser (102).

1.3.2 Retina

Die menschliche Netzhaut bildet die innere Schicht der Bulbuswand und liegt der stark vaskularisierten Choroidea (Aderhaut) – lediglich getrennt durch eine dünne Basalmembran (Bruch-Membran) – direkt an (102).

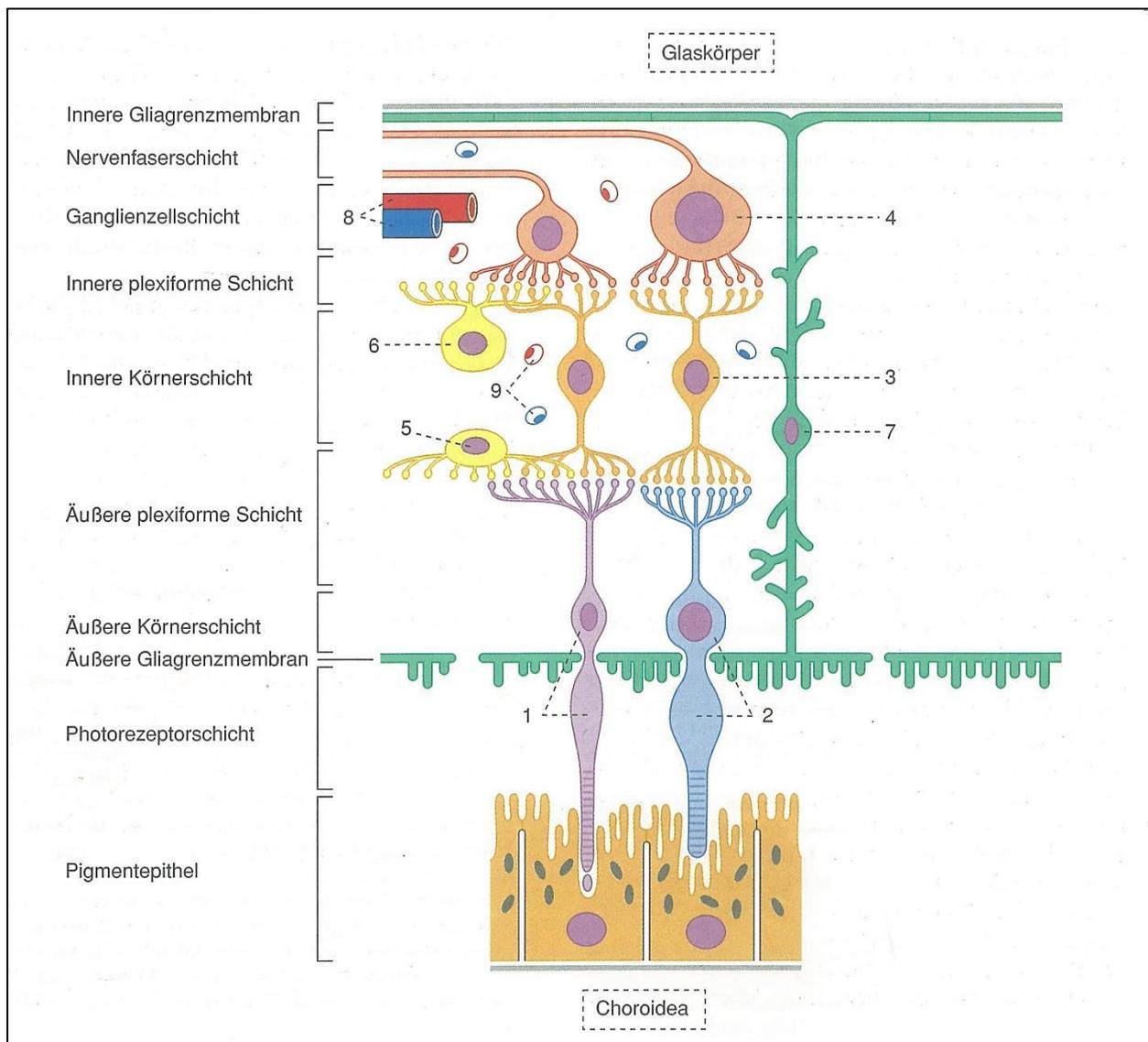


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Netzhautschichten und ihrer Neurone (1 Stäbchenzelle, 2 Zapfenzelle, 3 bipolare Zelle, 4 retinale Ganglienzelle, 5 Horizontalzelle, 6 amakrine Zelle, 7 Müller-Zelle, 8 Blutgefäße der Retina, 9 Kapillaren) (102)

Sie enthält die Photorezeptoren, die Stäbchen und Zapfen, welche auch als erstes Neuron der Sehbahn oder primäre Sinneszellen bezeichnet werden. Der Mensch besitzt circa 6 Millionen Zapfen, die für das „photopische“ Sehen, auch Sehen bei Tageslicht genannt, verantwortlich sind. Sie sind nur bei ausreichend hohen Lichtintensitäten aktiv und für das Erkennen von Farben sowie eine hohe räumliche Auflösung verantwortlich. Letztere wird durch kleine rezeptive Felder ohne Signalkonvergenz sowie die

typischerweise hohe Zapfendichte im Bereich der Makula lutea (gelber Fleck) und insbesondere der Fovea centralis, dem Ort des schärfsten Sehens, erreicht (102). Die circa 120 Millionen Stäbchen hingegen kommen vor allem im Bereich der peripheren Netzhaut vor. Sie sind wesentlich lichtempfindlicher und für das „skotopische Sehen“, auch Dämmerungssehen oder Hell-Dunkel-Wahrnehmung genannt, zuständig (103). Die Verteilung der Photorezeptoren in der Retina ist verschieden. In der peripheren Netzhaut finden sich weitaus mehr Stäbchen, hingegen sind im Bereich der Fovea centralis ausschließlich Zapfen vorhanden.

Das zweite Neuron der Sehbahn wird durch die bipolaren Schaltzellen gebildet. Diese sind mit den ebenfalls in der inneren Körnerschicht liegenden amakrinen Zellen und Horizontalzellen verschaltet, was bereits eine integrierende Verarbeitung auf niedrigem Niveau erlaubt und insbesondere die Kontrastverstärkung sowie Bewegungsdetektion der wahrgenommenen Lichtreize umfasst (102). Die Information wird anschließend an die retinalen Ganglienzellen weitergegeben.

1.3.3 Retinale Ganglienzellen

Retinale Ganglienzellen sind Projektionsneurone und projizieren mit ihren Axonen in Kerngebiete außerhalb der Retina. Sie sind multipolar, wobei ihre Dendriten in Zahl und Verzweigungsmuster variieren (102). Ihre Axone verlaufen in der Nervenfaserschicht und formieren sich im Bereich der Papille zum Nervus opticus (Sehnerv), der den Bulbus medial der Netzhautmitte und Sehhachse verlässt.

Man unterscheidet drei Ganglienzelltypen, die Ursprung verschiedener Subsysteme im zentralen visuellen System sind.

1. Parvozelluläre Ganglienzellen (P-Zellen, oder auch β -Neurone oder X-Neurone): Sie sind durch kleine Dendritenbäume gekennzeichnet und mit unterschiedlichen Zapfentypen verknüpft (104). Durch kleine rezeptive Felder erhalten sie Informationen nur von wenigen oder gar einzelnen Sinneszellen. Somit vermitteln sie eine hohe farbliche und räumliche Auflösung, jedoch nur geringe Bewegungsdetektion. Ihr Axon ist schwach myelinisiert, nur langsam leitend und projiziert in das Corpus geniculatum laterale des Thalamus. Circa 80 % der Ganglienzellen gehören diesem Typ mit der höchsten Dichte im Bereich der Fovea centralis an (105,106,107).

2. Magnozelluläre Ganglienzellen (M-Zellen, oder auch α -Neurone oder Y-Neurone): Sie sind durch große Dendritenbäume und große rezeptive Felder gekennzeichnet, erhalten folglich Informationen von vielen Sinneszellen, insbesondere der Stäbchen. Sie vermitteln visuelle Informationen der Bewegungs- und groben, nicht-farblichen Objektwahrnehmung. Ihre optische Auflösung ist gering. Das Axon ist dick myelinisiert, schnell leitend (30 – 40 m/s) und zu großen Neuronen im Thalamus projizierend. Circa 10 % gehören diesem Typ mit weit über die Netzhaut verteiltem, jedoch nasofoveal betontem Verteilungsmuster an (106). Sie dienen als eine Art „Warnsystem“ und lenken die Aufmerksamkeit auf einen bestimmten Ort.
3. Koniozelluläre Ganglienzellen (W-Zellen, oder auch γ -Neurone oder wideband-Ganglienzellen): Kleine Zellkörper, große Dendritenbäume und ein dünnes Axon, welches bevorzugt in visuelle Reflexzentren (Area pretectalis, Colliculus superior) und den Hypothalamus (Tractus retinohypothalamicus) zieht, kennzeichnen dieses vermutlich eigenständige Ganglienzellsystem. Es ist direkt mit den Blau-Zapfen und deren Bipolarzellen verknüpft und umfasst circa 10 % aller Ganglienzellen.

Nach Umschaltung auf das 4. Neuron der Sehbahn im Corpus geniculatum laterale des Thalamus erreicht die visuelle Information den visuellen Kortex der Großhirnrinde zur weiteren Verarbeitung. Die anatomische und funktionelle Trennung der geschilderten Systeme bleibt dabei über die gesamte Sehbahn erhalten (102).

1.3.4 Makula und Fovea centralis

Diese in der Netzhautmitte gelegene rötlichgelbe runde Struktur zeichnet sich durch besondere anatomische und funktionelle Merkmale aus.

Die Fovea centralis, eine circa 0,2 mm durchmessende Grube im Zentrum der Makula lutea (Gelber Fleck), ist durch das ausschließliche und dicht gepackte Vorhandensein von Zapfen als Photorezeptoren gekennzeichnet. Eine maximale Reizauflösung wird durch die ungestörte und ohne Signalkonvergenz vermittelte Übertragung der visuellen Signale über die drei ersten Neurone der Sehbahn erreicht. Es handelt sich somit um die kleinstmöglichen rezeptiven Felder überhaupt (102).

Die Photorezeptoren befinden sich regulär auf der lichtabgewandten Seite der Retina und sind dort weitestgehend lose mit dem Pigmentepithel verbunden. Sämtliche retinalen Bestandteile, die nicht der unmittelbaren Rezeption des einfallenden Lichts

dienen, werden im Bereich der Fovea centralis seitlich zu einem Wall verdrängt (102). Auch kapilläre Gefäße sowie Zellkörper der Bipolar- und Ganglienzellen sind davon betroffen. Das Eintreffen des Lichts in ungetrübter Stärke wird somit erreicht.

Diese Besonderheiten machen diese Struktur der Netzhaut zum Ort der höchstmöglichen Signalauflösung, dem „Ort des schärfsten Sehens“.

1.3.5 Blutversorgung der Retina

Die Netzhaut wird über zwei voneinander getrennte Blutgefäßsysteme versorgt, die beide aus der Arteria ophthalmica, einem Ast der Arteria carotis interna, stammen. Sie gelangt gemeinsam mit dem Sehnerven durch den Canalis opticus in die Augenhöhle.

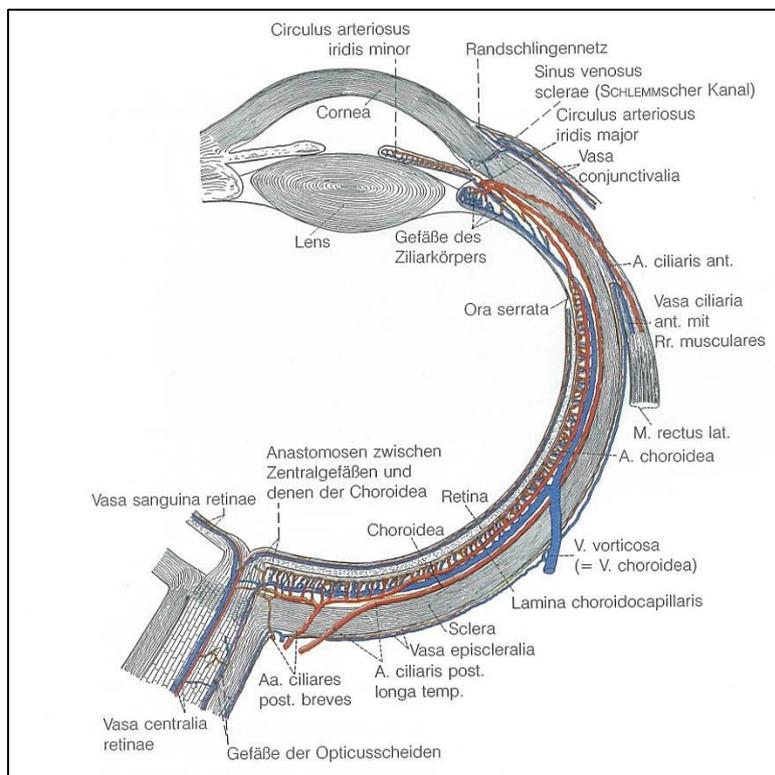


Abbildung 8: Blutkreislauf des Auges (103)

Das retinale System wird über die Arteria centralis retinae gespeist, die wenige Millimeter vor dem Bulbus in den Sehnerven eintritt und mit ihm in das Augennere verläuft. In der Papille verzweigt sie sich in 4 Hauptäste. Das dadurch gebildete Gefäßnetz verläuft in der Nervenfaserschicht der Netzhaut und versorgt mit zahlreichen Endästen die inneren Netzhautschichten bis hin zur inneren Körnerschicht (102).

Das choroidale System erhält seinen Zufluss aus den Arteriae ciliares posteriores longae et breves, die den Sehnerv seitlich begleiten und von dorsal die Sklera

(Lederhaut) durchdringen. Sie bilden das Gefäßnetz der Choroidea (Aderhaut), welches eine typische Dreischichtung aufweist: Eine äußere skleranahe Schicht mit großen einstrahlenden Gefäßen (Haller'sche Schicht), eine mittig gelegene Lamina vasculosa sowie eine dem Pigmentepithel dicht anliegende Lamina choriocapillaris (103). Über letztere erfolgt die Versorgung der äußeren Netzhautschichten einschließlich der Photorezeptoren per diffusionem (103). Dabei spielt neben der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung auch die Kühlung der durch Lichtstrahlen ständig erhitzten Bulbuswand eine wichtige Rolle (102).

Durch korrespondierende Venen, die parallel zu den Arterien angeordnet sind, erfolgt der Blutabfluss. Über die Vena centralis retinae bzw. Venae vorticosae gelangt das Blut in die Venae ophthalmicae und mündet schließlich in den Sinus cavernosus (102).

1.3.6 Autoregulation

Der retinale Blutfluss wird autoreguliert. Unter Autoregulation versteht man die intrinsische Fähigkeit eines Organs, seinen Blutfluss über einen weiten Bereich trotz Änderungen des Perfusionsdrucks konstant zu halten (108). Für die Retina ist das möglich, solange der durchschnittliche arterielle Blutdruck um nicht mehr als 40 % variiert (109). Außerhalb des Druckbereichs der Autoregulation findet sich ein starkes passives Dehnungsverhalten der Gefäße (110).

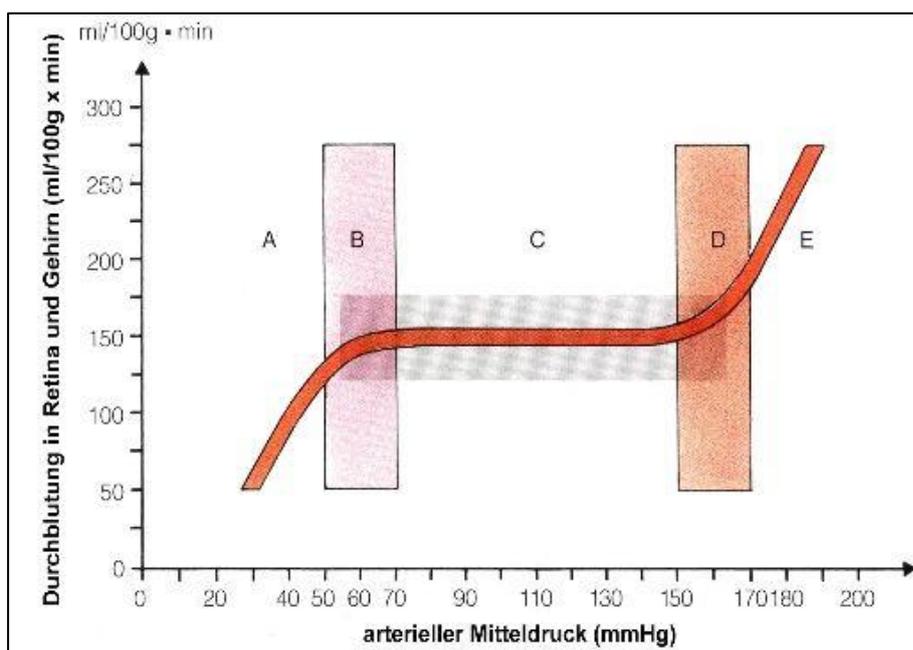


Abbildung 9: Prinzip der Autoregulation - A: druckpassiver Abfall der Durchblutung, B: unterer Schwellenwert der Autoregulation (Sollwert), C: Bereich der Autoregulation, D: oberer Schwellenwert der Autoregulation, E: druckpassiver Anstieg der Durchblutung in Retina und Hirn (111)

Entsprechend dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz müssen bei Veränderungen des Perfusionsdrucks andere Parameter angepasst werden. Der Gefäßdurchmesser spielt dabei die größte und entscheidende Rolle in der Steuerung der Autoregulation sowie ihrer Gesamtkapazität (112). Myogene und metabolische Mechanismen verändern die retinale Gefäßweite und stellen somit die Grundlage der Autoregulation der Durchblutung dar.

Die myogene Antwort (Bayliss-Effekt) beschreibt eine durch steigenden transmuralen Druck bedingte Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen und Perizyten, um einen stetigen Anstieg der Durchblutung zu vermeiden und innerhalb eines gewissen Normbereichs konstant zu halten. Über endotheliale Mechanorezeptoren und dehnungsabhängige Ionenkanäle erfolgt die Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus dem Endothel zur Regulation der Gefäßweite.

Die metabolische Antwort ist eng mit den Erfordernissen der retinalen Zellen assoziiert. Hypoxie, Hyperkapnie und eine Akkumulation saurer Metabolite führen zur Vasodilatation (113). Ein erhöhter Sauerstoffpartialdruck hingegen führt zur Vasokonstriktion retinaler Gefäße (114).

Beide Mechanismen werden letztlich durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus dem Endothel sowie der Nerven- und Gliazellen gesteuert, wodurch ein konstanter Blutfluss in den Netzhautgefäßen erreicht wird. Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacycline werden vom Endothel freigesetzt und sind potente Vasodilatoren. Endothelin-1 und Angiotensin II sind starke Vasokonstriktoren.

Der choroidale Blutfluss hingegen unterliegt nur geringen autoregulatorischen Mechanismen, hier besteht stattdessen eine fast lineare Beziehung zwischen dem Abfall im Perfusionsdruck und der Änderung des choroidalen Blutflusses. Er wird im Gegensatz zum retinalen Blutfluss stark durch das autonome Nervensystem beeinflusst (108).

1.4 Herleitung der Aufgabenstellung

1.4.1 Die Rheumatoide Arthritis im Wandel

Das Verständnis der RA hat sich in den vergangenen Jahren deutlich geändert. Bedingt durch die wissenschaftliche Forschung mit Aufklärung neuer pathogenetischer Zusammenhänge wird die RA nicht länger als streng gelenkbezogene Erkrankung, sondern als entzündliche Erkrankung des gesamten Organismus mit systemischem Einfluss wahrgenommen. Dies spiegelt sich vor allem in der Bedeutung der frühzeitigen Diagnosestellung und Empfehlung zur zügigen Einleitung einer krankheitsmodifizierenden Basistherapie noch vor dem Auftreten irreversibler erosiver Gelenkschäden wider. Die zuletzt ständig neue Entwicklung innovativer Immunmodulatoren sowie die vor kurzem stattgehabte Änderung der jahrelang gültigen Diagnosekriterien einer RA werden diesem neuen Anspruch – mit dauerhafter Kontrolle der Entzündungsaktivität, Vermeidung destruierender Verläufe, Erhaltung der bestmöglichen Funktionskapazität und Lebensqualität – gerecht.

Die praktische Umsetzung dieser Prinzipien im klinischen Alltag stellt eine große Herausforderung, insbesondere im Hinblick auf die verkürzte Lebenserwartung bei Patienten mit RA, dar. Diese wird nicht mehr durch die Invalidität, sondern durch die chronische systemische Entzündungsaktivität mit frühzeitiger und beschleunigter Atheroskleroseinduktion und konsekutiv erhöhter kardiovaskulärer Morbidität erklärt. Als Risikofaktoren für eine hohe systemische Entzündungsaktivität mit aggressiveren Krankheitsverläufen und somit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität gelten der Nachweis von anti-CCP-Ak, RF, SE, frühzeitigen erosiven Veränderungen und das Auftreten extraartikulärer Manifestationen.

1.4.2 Systemerkrankungen und ihr Einfluss auf das visuelle System

Der Einfluss von Systemerkrankungen auf das visuelle System ist hochgradig interessant. In früheren Studien ließ sich dieser Einfluss bereits zeigen. So wiesen Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) eine deutliche Farbsinnstörung im Farbpigmentprobentest Roth 28-hue (E) desaturiert auf (115). Eine Folgestudie überprüfte mit dem Heidelberger Multi-Color-Anomaloskop (HMC-Anomaloskop) sowie dem Visual-Test-System das Ausmaß des gestörten Farb- und Kontrastsehens in Abhängigkeit der quantitativen Gefäßbeteiligung einer KHK, wobei Patienten mit

schwerer KHK im Rot-Grün-Test des HMC-Anomaloskops – im Gegensatz zum Farbpigmentprobentest Roth 28-hue (E) desaturiert – von Patienten mit leichter KHK unterschieden werden konnten (116). Des Weiteren konnten bei KHK-Patienten im Rahmen der Rauschfeld-Kampimetrie, einem perimetrischen Verfahren, skotomartige Gesichtsfeldausfälle detektiert werden (117). Eine weitere Studie konnte Farbsinnstörungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie nachweisen (118). Die Ergebnisse der Studien sind insofern interessant, da Farbsinnstörungen als neuronale Schädigungen im visuellen System verstanden werden können.

1.4.3 Zusammenhang zwischen Systemerkrankung mit kardiovaskulärer Morbidität und struktureller Schädigung am Auge – Ableitung der Studienhypothese

Neuronale Schädigungen im Sinne struktureller und morphologischer Veränderungen des Sehnervs sind charakteristisch für das Vorliegen einer glaukomatösen Optikusneuropathie (synonym Glaukom). Diese chronisch progrediente und bei ausbleibender Behandlung zur Erblindung führende Erkrankung des Sehnervs kennzeichnet sich durch den progredienten Verlust retinaler Ganglienzellen (108). Dies wird morphologisch durch eine veränderte Papillenexkavation und Nervenfaserschichtdicke sowie funktionell durch Gesichtsfelddefekte detektierbar (108,119). Die pathogenetischen Zusammenhänge der zur Schädigung führenden Mechanismen sind gegenwärtig nicht vollständig verstanden und aufgeklärt. Ein lange als einzig und allein ursächlich gehaltener über der statistischen Norm erhöhter Augeninnendruck ist gegenwärtig nicht mehr Bestandteil der Definition des Glaukoms entsprechend den Kriterien der European Glaucoma Society (120). Trotzdem bleibt er der am besten erforschte Risikofaktor. Er vermittelt neuronale Schäden einerseits druckmechanisch im Bereich der Lamina cribrosa und andererseits über eine negative Beeinflussung von zellulären Stoffwechselfvorgängen durch Verstärkung des oxidativen Stresses, Abnahme der okulären Perfusion mit Hypoxie und Ischämie sowie einer Störung des axoplasmatischen Flusses in den Nervenfasern mit entsprechenden neurotrophen Störungen der retinalen Ganglienzellen (120). In den letzten Jahren wurden jedoch neue Risikofaktoren für die Entwicklung einer glaukomatösen Optikusneuropathie erkannt (120).

In diesem Zusammenhang haben vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen im Allgemeinen und der arterielle Hypertonus durch die Beeinflussung der Blutversorgung der Retina und des Sehnervenkopfes (okuläre Perfusion) eine große Bedeutung erlangt (121,122).

Diastolisch erniedrigte Blutdruckwerte können über eine Abnahme des Perfusionsdrucks an der Papille zu ischämischen Schädigungen der retinalen Ganglienzellen führen (123). Auf der anderen Seite können systolisch und auch diastolisch erhöhte Blutdruckwerte über Induktion von endothelialer Dysfunktion und Atherosklerose, Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes durch Kontraktion präkapillärer Arteriolen und Abnahme bis hin zum vollständigen Zusammenbruch der physiologischen Autoregulationskapazität zu perfusionsbedingten Schädigungen retinaler Ganglienzellen führen, die sich durch strukturelle Veränderungen objektivieren lassen (122,123,124,125). Insbesondere für diastolische Blutdruckwerte < 60 mmHg und > 90 mmHg, systolische Blutdruckwerte > 160 mmHg oder mittlere arterielle Blutdruckwerte > 110 mmHg konnten signifikant erhöhte Glaukomprävalenzen nachgewiesen werden (123).

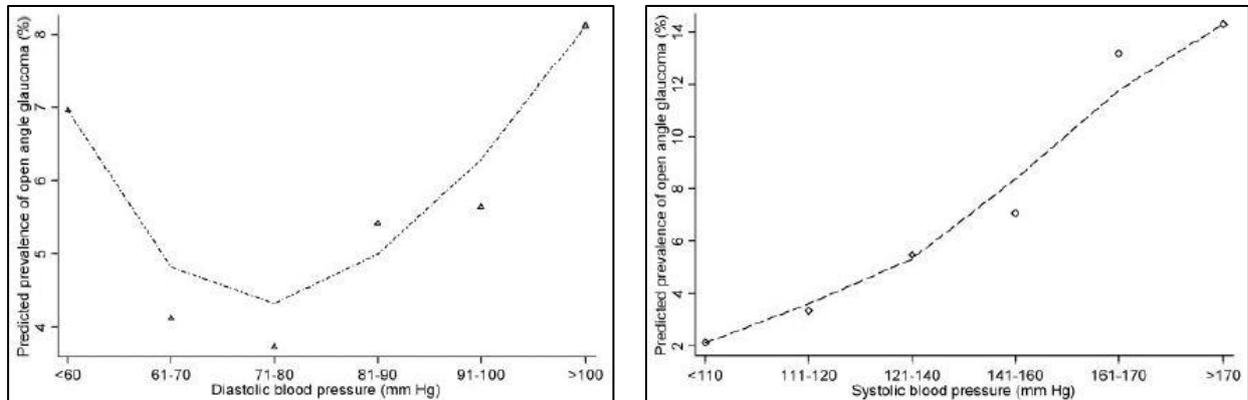


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen diastolischem (links) und systolischem Blutdruck (rechts) mit der Glaukomprävalenz (123)

Okuläre Mikrozirkulationsstörungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie ließen sich bereits apparativ nachweisen. So zeigten sich in der Duplexsonografie verminderte Blutflussgeschwindigkeiten und erhöhte Gefäßwiderstände an extraokulären Blutgefäßen (126). Fluoreszenzangiografisch wurden verminderte kapilläre Blutflussgeschwindigkeiten detektiert (127). Außerdem zeigten Bluthochdruckpatienten eine verminderte Dilatationsfähigkeit retinaler Gefäße nach Flickerlichtstimulation (128). Histopathologisch konnten deutliche Wandverdickungen der retinalen

Widerstandsgefäße durch frühzeitige Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Gefäßmuskelzellen gefunden werden (129). Außerdem wiesen Patienten mit essentieller Hypertonie eine deutlich verminderte basale NO-Produktion und Empfindlichkeit im Vergleich zu Normalprobanden auf (130). Derartige Phänomene kennzeichnen eine endotheliale Dysfunktion und Mikrozirkulationsstörung, in dessen Folge sich perfusionsbedingte Schädigungen von Nervenzellen schleichend manifestieren können. Chronische Ischämie mit Einschränkung des kapillären Nährstoffaustausches, verminderter mitochondrialer Aktivität, vermehrtem Anfallen reaktiver Sauerstoffspezies und Schädigung intrazellulärer Proteine und DNA mit Auslösung der Signalkaskaden der Apoptose stellen dabei die entscheidenden Vermittler dar (108,120).

Neben der arteriellen Hypertonie konnten auch für andere Systemerkrankungen mit kardiovaskulärem Risiko erhöhte Glaukomprävalenzen nachgewiesen werden. So zeigen Diabetespatienten ein um 27 bis 50 % erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines strukturellen Sehnervenschadens im Sinne eines Offenwinkelglaukoms (122). Auch hier werden vaskuläre Dysfunktionen kleiner Blutgefäße und oxidativer Stress als ursächlich angenommen (122).

Die Bedeutung des Auges als „Endorgan des Gefäßsystems“ wird nicht nur durch diese Darstellungen immer deutlicher. Der wissenschaftliche Fortschritt, die Entwicklung innovativer Untersuchungsmethoden und seine einfache Zugänglichkeit prädestinieren das Auge, um über okuläre Pathologien Rückschlüsse auf das gesamte Gefäßsystem des Körpers zu ziehen. Retinale mikrovaskuläre Veränderungen sind positiv mit denen von Gehirn, Niere, Aorta und Koronarien assoziiert, wobei sich die retinale Gefäßsklerose meist etwas später als die an anderen Organen manifestiert (129). Könnten über das Auge mikrozirkulatorisch bedingte Schädigungen einer Systemerkrankung detektiert werden, so wäre dies ein wichtiger Zugangsweg bei der Beurteilung des vaskulären Gesamtrisikos eines Menschen. Entsprechend den Ergebnissen eines derartigen Screenings wären Abwägungen hinsichtlich der Forcierung einer medikamentösen Therapie denkbar. Dem Anspruch einer individualisierten Medizin wäre auf diese Weise in eindrucksvoller Weise Rechnung getragen.

Die neuen Erkenntnisse über die potenziellen Einflussmöglichkeiten einer Systemerkrankung mit kardiovaskulärem Risiko auf die Entwicklung eines strukturellen Sehnervenschadens bildeten die grundlegenden Überlegungen zu dieser Studie.

Wir leiteten die Hypothese ab, dass die RA als entzündliche Systemerkrankung mit nachweislich erhöhter kardiovaskulärer Morbidität zu strukturellen und morphologischen Veränderungen der Retina führen kann und diese unter Anwendung von in der Glaukomdiagnostik etablierten bildgebenden Verfahren detektiert werden können.

Diese Methoden werden typischerweise zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung eines Glaukoms eingesetzt. Sie sind weit verbreitet und erlauben objektive Rückschlüsse auf strukturelle Schädigungen der Retina. Kenntnisse über den Einfluss von entzündlichen Systemerkrankungen auf diese Untersuchungsmethoden sind allerdings kaum bekannt. Dies ist von daher interessant, da in der Aufklärung der Pathogenese des Glaukoms zunehmend Parallelen zu Systemerkrankungen mit kardiovaskulärer Morbidität diskutiert und teilweise bereits nachgewiesen werden konnten.

Die arterielle Hypertonie ist eine häufige Komorbidität der RA und im Rahmen dieser zu 70 % prävalent. Eine Vorläuferstudie zu der vorliegenden Arbeit untersuchte die endotheliale Dilatationsfähigkeit retinaler Gefäße auf Flickerlichtstimulation bei RA-Patienten ohne arterielle Hypertonie, wobei sich – unter der Annahme der RA als Systemerkrankung mit endothelialer Dysfunktion – keine für die RA erwarteten Auffälligkeiten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ergaben (131). Die Autoren postulierten neben der Heterogenität der RA-Patienten hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos eine durch den Ausschluss der arteriellen Hypertonie möglicherweise „fehlerhafte“ Selektion potenziell „zu gesunder“ Patienten mit nur geringem kardiovaskulärem Risiko innerhalb der heterogenen RA-Gruppe. Da insbesondere die arterielle Hypertonie einen möglicherweise obligaten Entwicklungsschritt bei der Atheroskleroseinduktion und kardiovaskulären Morbidität bei Patienten mit RA spielt, wurde ihr Ausschluss für weitere Studien nicht empfohlen (131). Wir definierten die arterielle Hypertonie daher als Einschlusskriterium, um eine Hochrisikogruppe für das Auftreten von kardiovaskulärer Morbidität und Mikrozirkulationsstörung innerhalb der RA nicht fälschlich zu selektieren und die Studienergebnisse später hinsichtlich des jeweiligen Einflusses der RA oder der arteriellen Hypertonie zu diskutieren.

1.4.4 Zielstellung

Ziel dieser Studie ist es, strukturelle und morphologische Veränderungen der Retina und des Sehnervenkopfes durch bildgebende topometrische Verfahren bei Patienten mit einer RA zu erfassen und somit zu prüfen, ob sich der entzündlich-systemische Einfluss der RA am Auge mit den hier angewendeten Untersuchungsmethoden nachweisen lässt.

Dazu wurden anti-CCP-positive Patienten mit RA und arteriellem Hypertonus mit der optischen Kohärenztomografie, dem Heidelberg Retina Tomographen und der dynamischen Konturtonometrie untersucht. Die Patienten wurden mit einem Kollektiv vergleichbarer Hypertoniepatienten ohne RA und gesunden altersentsprechenden Kontrollprobanden verglichen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studienvorbereitung

2.1.1 Ethikvotum

Der erhobene Prüfplan der geplanten Untersuchung wurde durch Herrn Prof. Dr. med. Erb der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Prüfung vorgelegt. Dem Antrag wurde unter dem Aktenzeichen EA4/068/11 stattgegeben und die Durchführung der Studie vom Ethikausschuss 4 der Ethikkommission gebilligt.

2.1.2 Probandenrekrutierung

Die Identifizierung in Frage kommender Patienten erfolgte durch Recherche von Entlassungsbriefen und Ambulanzakten der rheumatologischen Abteilung der Schlosspark-Klinik Berlin unter der Leitung von Frau Dr. Rieke Alten sowie einer Datenbankabfrage des mit der Ambulanz der rheumatologischen Abteilung kooperierenden externen Labors. Ergänzend erfolgte die Evaluation der stationär befindlichen Patienten im Rahmen der regelmäßigen Chefarztvisiten sowie die Kontaktaufnahme mit Verteilung von Studieninformationsbroschüren bei regional ausgewählten Kardiologen. Durch Aushänge in der Klinik sowie anderen öffentlichen Gebäuden wurde auf die Durchführung der Studie aufmerksam gemacht. Es erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme im Sinne eines Vorgesprächs unter Anwendung eines Protokolls zur Prüfung der unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Für die Studie wurden insgesamt 18 Patienten mit internistisch gesicherter anti-CCP-positiver RA und arteriellem Hypertonus im Alter von 40 bis 60 Lebensjahren mit 21 altersentsprechenden Patienten mit arteriellem Hypertonus und 19 altersentsprechenden Normalprobanden verglichen. Als arterieller Hypertonus wurde die Einnahme einer antihypertensiven Therapie definiert.

Aufgrund nicht zu erwartender geschlechtsspezifischer Unterschiede wurden sowohl männliche als auch weibliche Probanden in die Studie aufgenommen.

Von jedem Probanden wurde nur ein Auge getestet, die Auswahl des zu untersuchenden Auges erfolgte nach einer Randomisierungsliste.

2.1.3 Einschlusskriterien

Patienten mit einer bekannten und internistisch gesicherten RA und gleichzeitigem Vorliegen eines medikamentös behandelten arteriellen Hypertonus wurden in die Studie eingeschlossen. Es wurde eine Altersbeschränkung zwischen 40 bis 60 Lebensjahren festgelegt. Eine Berücksichtigung der Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität und Therapie erfolgte nicht. Jedoch wurde der positive serologische Nachweis von anti-CCP-Antikörpern verlangt, um ein homogenes Patientenkollektiv zu identifizieren. Positivität wurde definiert als Seramtiter oberhalb des Normalwertes. Alle Probanden mussten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklären.

2.1.4 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit vaskulären Komorbiditäten wie Schlaganfall, Herzinfarkt, peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie schweren allgemeinen Grunderkrankungen, Diabetes mellitus oder Drogen- und Alkoholmissbrauch. Ein seit mindestens einem Jahr strikt terminierter Nikotinabusus wurde vorausgesetzt. Probanden mit gravierenden pathologischen Veränderungen der Augen und der Sehfähigkeit, sphärischem Äquivalent größer/kleiner ± 3 Dioptrien, erhöhtem Augeninnendruck > 21 mmHg nach Goldmann, positiver Glaukomanamnese, Hornhauterkrankungen, retinalen Pathologien und stattgehabten Augenoperationen wurden nicht aufgenommen. Außerdem führte eine Papillenexkavation $> 0,6$ in Relation zur Gesamtpapillenfläche und ein korrigierter Visus $< 0,8$ zum Ausschluss. Kontaktlinsen durften nicht getragen werden, ihre Entnahme musste mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung erfolgen. Um altersbedingte Augenveränderungen wie beispielsweise einen Katarakt weitestgehend auszuschließen, wurden nur Patienten ≤ 60 Lebensjahren aufgenommen.

2.2 Versuchsdurchführung

2.2.1 Probandenvorbereitung

Alle Probanden wurden vor der Untersuchung in einem separaten Raum und in einem persönlichen Gespräch über die bevorstehenden Abläufe und zur Anwendung kommenden Messmethoden informiert. Der Aufklärungsbogen wurde ausgehändigt und sämtliche Fragen der Studienteilnehmer genauestens beantwortet. Anschließend

erfolgte eine allgemeininternistische Anamnese und eine rheumatologisch orientierte körperliche Untersuchung inklusive Prüfung des Gelenkstatus sowie Messung von Puls und Blutdruck. Der krankheitsspezifische Aktivitätsindex Disease Activity Score 28 (DAS-28) und der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) wurden erhoben. Diesbezüglich waren bei den Probanden mit RA Blutabnahmen zur Bestimmung der aktuellen Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) notwendig. Mit der Unterschrift der Einwilligungserklärung bestätigten und dokumentierten die Probanden ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.2.2 Versuchsablauf

Der eigentliche Versuchsablauf wurde in vier Abschnitte gegliedert:

1. allgemeininternistische Anamneseerhebung, rheumatologisch orientierte Gelenkuntersuchung, Medikamentenanamnese, Messung von Puls und Blutdruck, Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit in der Rheumagruppe
2. augenärztliche Screeninguntersuchung beider Augen inklusive Visusprüfung, Refraktion, Spaltlampenuntersuchung mit Beurteilung des vorderen und hinteren Augenabschnitts, Augeninnendruckmessung mit dem Applanationstonometer nach Goldmann, Messung der zentralen Hornhautdicke mit dem Orbscan
3. Bestimmung der retinalen Nervenfaserschichtdicke und Makuladicke mit dem OCT
4. morphologische und strukturelle Untersuchung des Sehnervenkopfes mit dem HRT, Augeninnendruckmessung und Bestimmung der okulären Pulsamplitude mit der dynamischen Konturtonometrie

2.2.3 Augenärztliche Screeninguntersuchung

Zunächst erfolgte vor den eigentlichen Untersuchungen die Ermittlung der Sehschärfe (Visus). Dabei müssen monokular stetig kleinere Zahlen, die in 5 m Entfernung standardisiert projiziert werden, zunächst ohne („sine correctione“, Vsc) und anschließend mit Korrekturglas („cum correctione“, Vcc) gelesen werden. Eine Visusstufe galt dabei als erreicht, wenn mindestens drei von vier Sehprobenzeichen richtig gelesen wurden (75 %-Kriterium). Zur Bestimmung des optimal korrigierten Visus erfolgte die vorherige Refraktion. Um die Brillenglasbestimmung zu beschleunigen und eine unnötige Ermüdung des Patienten zu vermeiden, hat sich die objektive Refraktometrie mit Hilfe des automatischen Keratorefraktometers (Typ KR 7000P,

Topcon) etabliert. Dabei wird innerhalb weniger Sekunden eine Testfigur im Makulabereich durch Einschalten von verschiedenen brechenden Korrekturlinsen scharf zur Abbildung gebracht, bis der Sollwert der Abbildungsqualität der Testfigur erreicht ist (131). Die dreimalige Wiederholung der Messungen erlaubt dabei die Bildung von Mittelwerten und das sogenannte „sphärische Äquivalent“, die Summe aus der sphärischen und halben zylindrischen Refraktion, kann berechnet werden. Das sphärische Äquivalent gilt als Maßzahl der Abweichung des optischen Apparates des Auges von der optimalen Brechkraft. Unter Zuhilfenahme der automatisch gewonnenen Refraktionswerte erfolgte anschließend die subjektive Refraktion mittels Brillenprobiergestell und Probiergläsern aus dem Glaskasten zur Bestimmung des optimalen subjektiv korrigierten Visus.

Die Durchführung der Spaltlampenuntersuchung (Spaltlampe BQ 900, Haag-Streit) zur Beurteilung des vorderen und hinteren Augenabschnitts erfolgte durch einen der Augenärzte der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik Berlin. Mit Hilfe der indirekten Ophthalmoskopie (+90 Dioptrien-Linse, Volk) konnten auch die tieferen Augenabschnitte dargestellt und beurteilt werden. Die Exkavationsgröße am Sehnervenkopf wurde als Verhältnis der Exkavation zur Gesamtpapillenfläche geschätzt (cup-to-disc ratio, C/D-Ratio) und der restliche Fundus beurteilt, um studienbeeinflussende Augenerkrankungen ausschließen zu können.

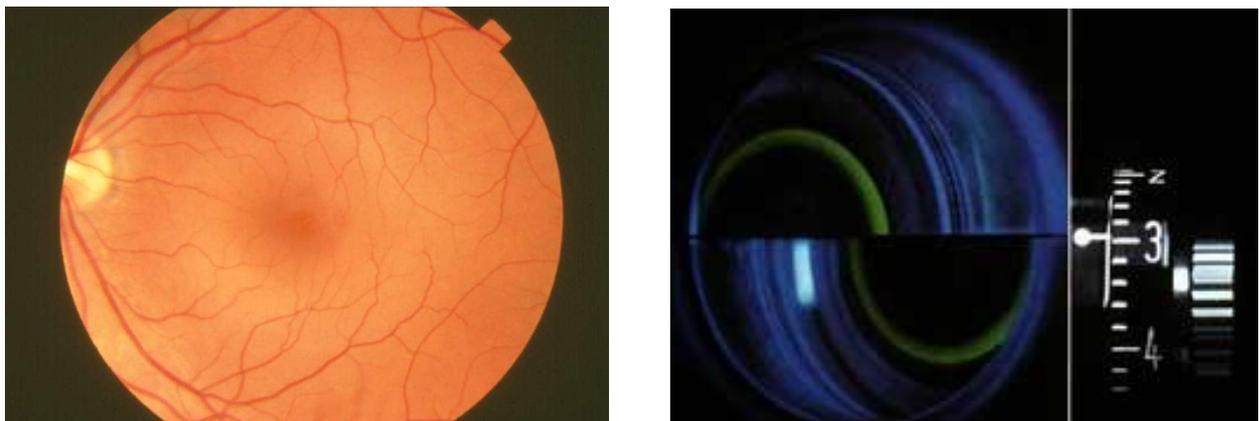


Abbildung 11: Augenhintergrund durch die Spaltlampe (links) und Messung des Augeninnendrucks nach Goldmann (rechts) (131)

Schließlich wurde der Augeninnendruck mittels Applanationstonometer nach Goldmann (GAT) gemessen. Es wurde 1955 von Hans Goldmann entwickelt und gilt bis heute als Goldstandard der transkornealen Tonometrie (132). Dazu wird ein Lokalanästhetikum und Fluorescein auf die Bindehaut appliziert und anschließend ein Tonometerköpfchen

unter Kobaltblaulicht auf die Hornhaut zubewegt. Unter optischer mikroskopischer Kontrolle werden zwei Fluoresceinhalbkreise durch Erhöhen oder Absenken der Kraft auf die Hornhaut optimal zur Deckung gebracht, so dass sich die beiden mittleren Innenkanten der Halbkreise berühren. Der dabei ermittelte Druckwert kann abgelesen werden, wobei Werte zwischen 10 bis 21 mmHg als physiologisch gelten (133). Die Reproduzierbarkeit liegt für die GAT bei ± 2 mmHg. Die Messergebnisse können jedoch durch die Rigidität/Elastizität der Hornhaut, den Tränenfilm, die Hornhautkrümmung und Hornhautdicke beeinflusst werden (134,135).

2.2.4 Pachymetrie mit dem Orbscan-II

Die Messung der Hornhautdicke wird Pachymetrie genannt. Neben der Planung von hornhautchirurgischen Eingriffen hat ihre Anwendung in den letzten Jahren nochmals zunehmend Bedeutung erlangt, da in zahlreichen Publikationen der Einfluss der zentralen Hornhautdicke auf die Messung des intraokulären Drucks nachgewiesen werden konnte (136). So wird der Augeninnendruck im Rahmen der GAT bei sehr dünnen Hornhautdicken zu gering, bei sehr dicken Hornhautdicken zu hoch bestimmt (136).

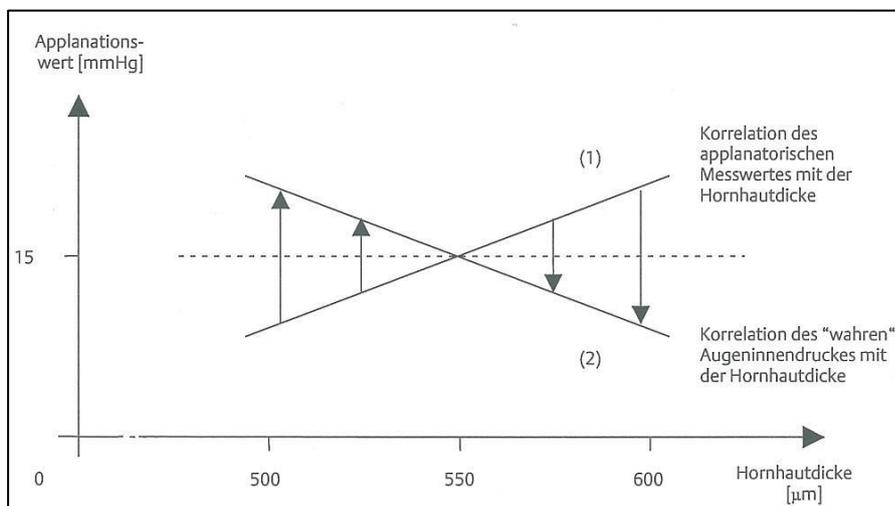


Abbildung 12: Prinzip der Korrelation des applanatorisch gemessenen Augeninnendrucks mit der Hornhautdicke und seiner pachymetrischen Anpassung (137)

Therapieentscheidungen bei der Behandlung des Glaukoms orientieren sich hauptsächlich an dem applanatorisch gemessenen Augeninnendruck. Zu seiner besseren Einschätzung wird heutzutage vermehrt die zentrale Hornhautdicke (central corneal thickness, CCT) mitbestimmt, um eine Korrektur des Augeninnendrucks unter Berücksichtigung der Hornhautdicke zu ermöglichen. Zahlreiche Versuche zur

Einführung eines Korrekturfaktors wurden bislang unternommen, eine einheitliche Regelung existiert bislang jedoch nicht (138). In der klinischen Routine erfolgt die Korrektur des Augeninnendrucks üblicherweise mit 0,4 mmHg pro 10 µm Abweichung von der mittleren zentralen Hornhautdicke der Normalbevölkerung von 550 µm (137). Die Anwendung der folgenden linearen Korrekturformel wird von Kohlhaas und von Eicken empfohlen (137).

$$\text{Applanationswert}_{\text{korrigiert}} = \text{Applanationswert} - ((\text{individuelle CCT in } \mu\text{m} - 550) / 25)$$

Die Bestimmung der zentralen Hornhautdicke erfolgte im Anschluss an die Spaltlampenuntersuchung mit Obscan-II-System (Modul Pachymetrie, Bausch & Lomb).

Dabei handelt es sich um ein innovatives, nicht invasives und berührungsunabhängiges Verfahren zur topometrischen Vermessung der Hornhaut (136). Es basiert auf dem Spaltlampenprinzip, wobei durch den Einsatz einer Placidoscheibe, die aus 20 konzentrischen schwarz-weiß angeordneten Ringen besteht, die Messung verfeinert wird. Durch einen Lichtspalt, der pro Messung 20 Mal in regelmäßiger Reihenfolge vom rechten zum linken Limbus und umgekehrt projiziert wird, entstehen insgesamt 40 unabhängige Aufnahmen der Hornhaut (139). Sie enthalten Informationen von bis zu 19000 Bildpunkten der Hornhaut, die computergestützt verrechnet werden und anschließend farbskaliert als topometrische Daten ausgegeben werden können (140). Innerhalb weniger Sekunden lassen sich somit Höhenkarten der Hornhautvorder- und Hornhaurückfläche erstellen, aus denen die Hornhautdicke an 400 verschiedenen Punkten rasterartig berechnet und auch dreidimensional dargestellt werden kann.

Zur Untersuchung nimmt der Proband vor dem Gerät Platz. Mit Hilfe einer Kinnstütze und eines Stirnriemens wird der Kopf in einer stabilen Position gehalten. Nach Erfassung der Patientendaten wird die Lichtquelle in Form eines beweglichen Spaltlampen-Scheimpflug-Projektors mit einem halbrund gebogenen Placidoaufsatz als Referenzmuster auf die Hornhaut des Probanden projiziert und justiert. Das Gerät erkennt die Lateralisation des zu untersuchenden Auges automatisch und die Messung kann per Knopfdruck durch den Untersucher begonnen werden. Dabei muss der Proband einen in der Mitte der Placidoscheibe befindlichen rot blinkenden Punkt durchgehend fixieren und die Augen weit geöffnet halten. Der Untersucher beobachtet die gesamte Messung auf dem Bildschirm über eine Kamera und achtet auf die korrekte Durchführung. Der Aufnahmekopf muss so ausgerichtet sein, dass ein auf dem

Bildschirm erscheinender Kreis über dem Limbus zu liegen kommt und sich die auf die Hornhaut projizierten Lichtspalten innerhalb eines Kreises auf der Pupille treffen. Bei fehlerhafter Justierung wurde die Untersuchung abgebrochen und musste wiederholt werden. Die Dauer der Untersuchung beträgt wenige Sekunden.

Nach der eigentlichen Messung werden die Informationen mit Hilfe einer geräteeigenen Analysesoftware verrechnet und auf einem Befundbogen ausgegeben.

In den letzten Jahren sind verschiedene Pachymetrieverfahren entwickelt worden, wobei sich die Messergebnisse aufgrund unterschiedlicher Techniken unterscheiden. Als Standardverfahren gilt die Ultraschall-Pachymetrie, da sie in den meisten Studien als Referenzmethode herangezogen wurde (136). Um eine Vergleichbarkeit zwischen der Ultraschall-Pachymetrie und der Orbscan-Pachymetrie zu gewährleisten, wurde ein akustischer Korrekturfaktor von 0,92 (Ultraschall-Äquivalenzfaktor (UÄF), akustisches Äquivalent) eingeführt, mit denen die Werte der Orbscan-Pachymetrie multipliziert werden müssen. Auf diese Weise können die Diskrepanzen beider Methoden verringert und die ermittelten Werte zuverlässig miteinander verglichen werden (136,141).

Die Orbscan-Pachymetrie hat sich durch ihre Zuverlässigkeit und schnelle Durchführbarkeit als Verfahren der Hornhauttopografie weltweit etabliert (136). Sie ist weitestgehend untersucherunabhängig und zeichnet sich durch eine hohe Messgenauigkeit sowie Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus (139). Da es sich jedoch um ein optisches Verfahren handelt, können zum Beispiel Hornhauttrübungen zu Messwertfehlern führen (139). Hauptanwendungsgebiete sind Vorsorgeuntersuchungen im Rahmen eines Glaukoms und Keratokonus sowie die Erfassung der Hornhautcharakteristika im Rahmen der Planung von Kataraktoperationen und der refraktären Chirurgie (142).

Alle erhobenen Daten der augenärztlichen Untersuchung und Hornhautdickenmessung sowie die Anamnese- und Krankheitsaktivitätsdaten der Patientengruppe wurden auf einem Dokumentationsbogen schriftlich fixiert und später für die statistische Auswertung herangezogen.

2.3 Optische Kohärenztomografie

2.3.1 Einführung

Die optische Kohärenztomografie (OCT) ist eine vielversprechende nicht-invasive Technologie, bei der hochauflösende Querschnittsbilder eines Gewebes erzeugt werden können (143). Sie gehört der Gruppe bildgebender Verfahren in der Augenheilkunde an und ermöglicht die routinemäßige in-vivo-Untersuchung von Geweben wie der Netzhaut, des Sehnervenkopfes (Papille) und der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (144,145).

Bis vor wenigen Jahren waren derartige Untersuchungen weitestgehend subjektiv. Obwohl Standardtechniken wie die stereoskopische Fotografie des Sehnervenkopfes oder die monochromatische Fotografie der Nervenfaserschicht objektive und vergleichbare Ergebnisse liefern, bleibt deren Interpretation subjektiv und signifikant verschieden (146).

Innovative Untersuchungsmethoden wie die optische Kohärenztomografie erlauben heute eine quantifizierende Beurteilung dieser Gewebe und können frühzeitig durch strukturelle Veränderungen auf das Vorliegen bzw. die Progredienz einer Erkrankung der Retina oder des Sehnervenkopfes hinweisen (144,146,147,148).

Durch eine gute Reproduzierbarkeit ihrer Ergebnisse sowie einer objektiv und innerhalb kürzester Zeit möglichen quantitativen Vermessung der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) bei nur einem notwendigen Untersuchungstermin hat sich die optische Kohärenztomografie daher im klinischen Alltag etabliert und ist mittlerweile weit verbreitet (146,149,150). Ihre Hauptanwendungsgebiete sind die Diagnostik und Verlaufskontrolle (Monitoring) des Glaukoms und der Makuladegeneration. Mit Hilfe von histologischen ex-vivo-Untersuchungen der Retina konnte eine hohe Korrelation zu den bei der optischen Kohärenztomografie ermittelten Werten nachgewiesen werden (151).

Die ersten Kohärenztomografen wurden 1991 durch Huang entwickelt und angewendet (152).

2.3.2 Theoretische Grundlagen der optischen Kohärenztomografie

Die optische Kohärenztomografie verwendet ein leicht kohärentes Laserlicht mit einer Wellenlänge von 840 nm nahe dem Infrarotlichtbereich (143).

Bei der Time-domain-Technik wird dieses Licht durch einen Strahlenteiler in einen Referenz- und einen Messstrahl aufgespalten. Die Reflektion des Referenzstrahls erfolgt an einem Spiegel, dessen Position bekannt ist. Der Messstrahl hingegen wird von den retinalen Strukturen reflektiert und ist dabei abhängig von ihrer Entfernung, Dicke und Reflexivität (145). Beide Strahlen werden nach ihrer Reflektion durch den Strahlenleiter wieder vereint und die Interferenz des vereinten Strahls wird gemessen (145). Um verschiedene Schichten aufnehmen zu können, wird die Länge des Referenzstrahls über den mechanisch verstellbaren Referenzspiegel variiert. So lassen sich an unterschiedlich tiefen Schichten der Retina die Interferenzen mit einem Interferometer messen. Über die Intensitätsunterschiede der jeweiligen Interferenzen können somit Informationen über die Dicke und Struktur des Gewebes in axialer Richtung (Tiefe) erfasst werden (145). Diese axialen Scans (A-Scans) werden an unterschiedlichen Punkten der Netzhaut durchgeführt und zu einem zweidimensionalen Querschnittsbild verrechnet. Im Gegensatz zu früheren Generationen zeichnen sich Geräte der dritten Generation besonders durch eine hohe axiale Auflösung von 8 bis 10 μm und schnellere A-Scan-Raten von 400 Scans pro Sekunde aus (148,149). Insgesamt können somit innerhalb kürzester Zeit hochauflösende zweidimensionale Bilder von maximal 512 transversen mal 1024 axialen Datenpunkten pro Bild innerhalb von 1,25 Sekunden erzeugt und analysiert werden (144,148).

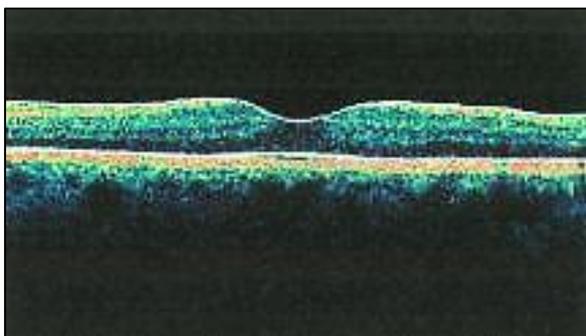


Abbildung 13: Makularegion im digitalen Querschnitt mit dem Stratus OCT

Veränderungen der retinalen Nervenfaserschichtdicke im Rahmen eines Verlustes retinaler Ganglienzellen und ihrer Axone als typische morphologische Zeichen einer glaukomatösen Optikusatrophie können auf diese Weise detailliert erfasst werden, so dass diese Methode nachweislich zwischen gesundem und glaukomatösem Auge unterscheiden kann (144,153). Eine hohe Sensitivität von 89 % und Spezifität von 92 % zeigt sich dabei vor allem bei bereits vorhandenen manifesten Gesichtsfelddefekten (154). Für die Detektion eines isolierten retinalen Nervenfaserverlustes konnten

studienabhängig Sensitivitäten von 65 bis 86 % sowie Spezifitäten von 81 bis 97 % erfasst werden (146). Weiterhin ließen sich signifikante Unterschiede der peripapillären Nervenfaserschichtdicke bei der Verlaufsbeurteilung der Papille im Rahmen eines Pseudotumor cerebri (idiopathische Hirndruckerhöhung) mit dem OCT erfassen (155).

Die Pupillengröße, Linsendurchlässigkeit und Hornhauttrockenheit können über Beeinflussung der Signalstärke ebenso wie Bewegungsartefakte und unsichere Positionierung des Messkreises die Bildqualität und damit die Verlässlichkeit der erhobenen Daten beeinflussen (147).

2.3.3 Untersuchungsablauf

Für diese Untersuchung wurde das Gerät Stratus Optischer-Kohärenz-Tomograph (Stratus OCT) der Firma Carl-Zeiss-Meditec (USA) mit angeschlossenem Computer und Befunddrucker eingesetzt.

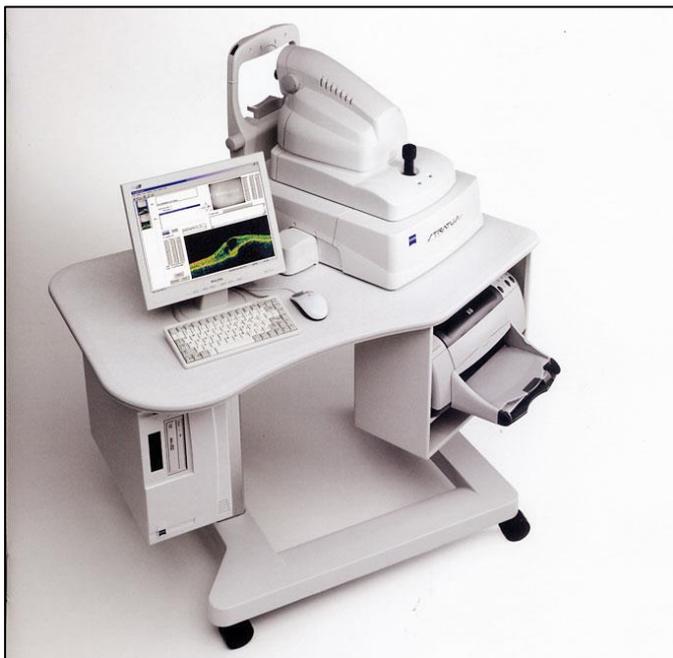


Abbildung 14: Arbeitsplatz eines Stratus OCT mit optischem Kohärenztomografen, Computer und Befunddrucker (156)

Nachdem sich der Patient auf den Untersuchungsplatz gesetzt hat, muss der Untersucher eine bequeme Position und einen geraden Blick des Patienten auf die Untersuchungslinse sicherstellen. Dazu kann die Sitzhöhe verstellt werden. Die gesamte Durchführung inklusive Auswertung erfolgte durch zwei in der Anwendung des Gerätes geübte und sichere Untersucher.

Nach Eingabe der Patientendaten in die Datenmaske der Gerätesoftware wird die Refraktion durch ein verstellbares Rad am Gerät anhand der zuvor ermittelten sphärischen Daten eingestellt. Die eigene Sehhilfe oder Kontaktlinsen waren nicht gestattet.

Anschließend wird die Untersuchungslinse einen Zentimeter vor dem zu untersuchenden Auge platziert. Mit Hilfe eines Joysticks kann diese in horizontaler, vertikaler und axialer Richtung verschoben werden, bis ein scharfes Bild von der fokussierten Retina auf dem Monitor dargestellt werden kann. Bei guter Einsehbarkeit wurde auf die Pupillendilatation verzichtet, vereinzelt war eine Dilatation durch Tropicamid notwendig.

2.3.4 Bestimmung der retinalen Nervenfaserschichtdicke

Zur Bestimmung der peripapillären retinalen Nervenfaserschichtdicke wurde das „Fast-RNFL-Protokoll (fast retinal nerve fiber layer protocol)“ gewählt. Dazu muss durch den Untersucher ein im Durchmesser 3,4 mm messender Kreis um die zentrierte Papille gelegt werden (148). Mit Hilfe eines internen Fixierungspunktes wird die Einwärtsdrehung des Bulbus und die zentrale Darstellung der Papillenregion des Probanden im Lichtstrahlengang erreicht. Auf dem Monitor kann die korrekte Positionierung des Messkreises, auf dem die späteren Scanpunkte lokalisiert sind, beobachtet werden. Mit Beginn der Untersuchung wird an 256 Punkten des die gesamte Zirkumferenz (360°) der Papille umfassenden Messkreises durch A-Scans die peripapilläre Nervenfaserschichtdicke gemessen (148). Dazu werden die Reflexionsänderungen an den Grenzen des retinalen Pigmentepithels und der vitreoretinalen Oberfläche genutzt (145). Begonnen wird bei 0°, was definitionsgemäß dem temporalseitig gelegenen Schnittpunkt des Kreises mit seinem horizontalen Durchmesser entspricht. Die Messung erfolgt automatisch, computergestützt und dauert 0,64 Sekunden (148). Währenddessen muss der Proband den vorgegebenen Punkt dauerhaft fixieren und darf nicht blinzeln. Eine OCT Messung umfasst drei Einzelscans der peripapillären Zirkumferenz, wobei die Werte der Einzelmessungen anschließend gemittelt werden (144).

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgt softwaregesteuert durch das Programm Retina Thickness Average Analysis Version 3.0, Carl-Zeiss-Meditec (USA). Im Analysealgorithmus werden zahlreiche Parameter wie die durchschnittliche gesamte

retinale Nervenfaserschichtdicke um den gesamten Kreisumfang, die durchschnittliche retinale Nervenfaserschichtdicke in vier Einzelquadranten (superior, inferior, nasal, temporal) sowie die durchschnittliche retinale Nervenfaserschichtdicke in zwölf uhrzeitlich angeordneten Sektoren bestimmt (147).

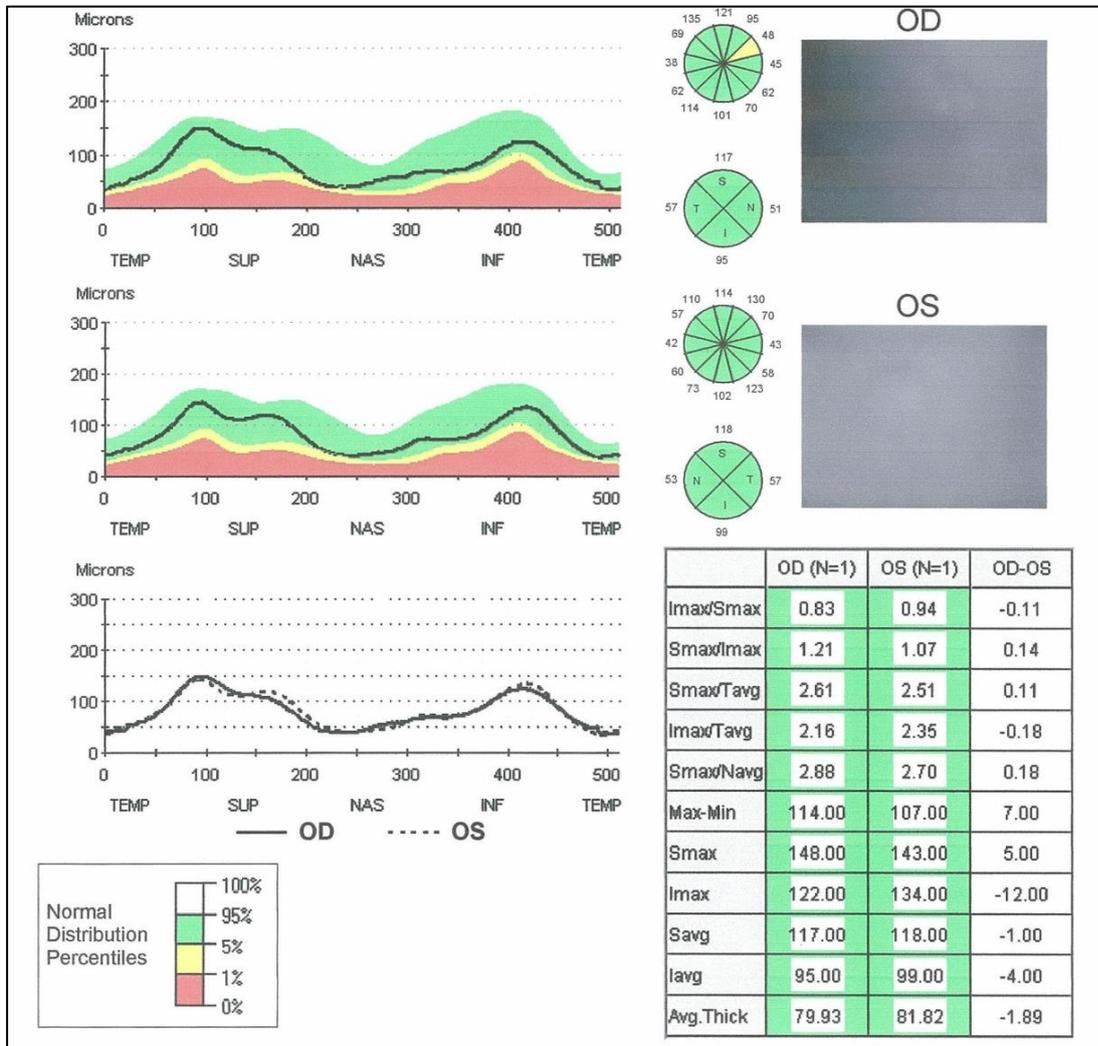


Abbildung 15: Darstellung und Analyse der RNFL eines gesunden Probanden mit dem Stratus OCT

Im System des OCT ist eine normative Datenbank integriert, welche 2003 anhand von 328 gesunden Probanden erstellt wurde (144,146). Die erhobenen Untersuchungsdaten werden mit altersentsprechenden Kontrollprobanden dieser Datenbank verglichen und nach Ableitung der Perzentilen und Konfidenzintervalle farbcodiert auf dem Monitor wiedergegeben. Auf diese Weise kann eine Klassifikation erstellt werden, die eine einfache Zuordnung und Interpretation der Werte erlaubt. Ein Wert außerhalb des 99 %-Konfidenzintervalls bzw. unterhalb der 1. Perzentile von gesunden altersentsprechenden Probanden gilt als „außerhalb normaler Grenzen“ und wird entsprechend farblich rot markiert. Werte innerhalb des Konfidenzintervalls von 95 bis

99 % bzw. innerhalb der 1. und 5. Perzentile gelten als „grenzwertig“ und werden gelb markiert. Werte innerhalb des 95 %-Konfidenzintervalls bzw. zwischen der 5. und 95. Perzentile sprechen für Größenordnungen „innerhalb normaler Grenzen“ und werden grün markiert (146). Parameter oberhalb der 95. Perzentile werden weiß hinterlegt. Im OCT gelten Probanden als „erkrankt“, wenn ihre Nervenfaserschicht kleiner als 5 % (gelb) oder kleiner als 1 % (rot) im Vergleich zur altersentsprechenden Normalbevölkerung aus der Datenbank klassifiziert wird (157).

Ein Ergebnisbogen der Auswertung wird erstellt und ausgedruckt. Er enthält neben den Patientendaten und technischen Daten die Mittelwerte der zwölf uhrzeitlich angeordneten Einzelsektoren, der Quadrantensektoren, die Werte der Gesamtdicke und zahlreiche berechnete Verhältnisse zwischen den einzelnen Quadranten. Dazu zählen: I_{max}/S_{max} (Verhältnis aus maximaler Schichtdicke im inferioren Quadranten zur maximalen Schichtdicke im superioren Quadranten), S_{max}/T_{avg} (Verhältnis aus maximaler Schichtdicke im superioren Quadranten zur durchschnittlichen Schichtdicke im temporalen Quadranten), I_{max}/T_{avg} (Verhältnis aus maximaler Schichtdicke im inferioren Quadranten zur durchschnittlichen Schichtdicke im temporalen Quadranten), S_{max}/N_{avg} (Verhältnis aus maximaler Schichtdicke im superioren Quadranten zur durchschnittlichen Schichtdicke im nasalen Quadranten) und $Max - Min$ (maximale Schichtdicke minus minimale Schichtdicke). Außerdem wird ein Fundusbild sowie die zweidimensionale grafische Darstellung der Schichtdicke um die peripapilläre Zirkumferenz abgebildet. Für letztere gilt eine doppelhöckrige Konfiguration mit ihren Maxima in den temporosuperioren und temporoinferioren Bereichen als Normalbefund (148,158). Alle Messwerte werden in Mikrometer (μm) angegeben.

2.3.5 Bestimmung der Makulaschichtdicke

Für die Untersuchung der Makulaschichtdicke wurde das hochauflösende „Macular-Thickness-Map-Protokoll“ gewählt. Der Patient blickt starr auf die Untersuchungslinse und fixiert einen Punkt, um die Makula in den Lichtstrahlengang zu bringen. Nach scharfer Fokussierung der zu untersuchenden Retina durch Bewegung der Untersuchungslinse wird virtuell ein Hilfskreis mit einem Durchmesser von 6 mm zur Orientierung um die Fovea centralis gelegt, dessen Umfang Ausgangspunkt für die späteren Messungen ist. Die korrekte Positionierung kann auf dem Monitor nachvollzogen und bei entsprechender Abweichung korrigiert werden.

Die anschließende Ausmessung der Makulaschichtdicke erfolgt durch insgesamt sechs linear angeordnete Scans durch die Fovea centralis (148). Ausgangspunkt ist der Außenumfang des Hilfskreises, Ausgangsstellung ist die 0°-Position. Nach einem linearen Scan wird die Ausgangsstellung um 30° auf dem Hilfskreis in Uhrzeigerrichtung verschoben und der nächste Scan in transversaler Richtung manuell durch den Untersucher gestartet. Insgesamt werden pro Durchlauf an 512 Punkten der Makula axiale Scans (A-Scans) durchgeführt, wodurch die hohe Auflösung dieses Protokolls begründet ist (148). Jede lineare Messung erfolgt automatisch, computergestützt und dauert 1,28 Sekunden (148). Währenddessen muss der vorgegebene Punkt dauerhaft fixiert werden und der Proband darf nicht blinzeln.

Die erhobenen Daten werden anschließend durch die geräteeigene Software Retinal Map Analysis Version 3.0, Carl-Zeiss-Meditec (USA), ausgewertet. Für jede lineare Messung wird ein zweidimensionales 2 mal 6 mm großes Bild erstellt, in dessen Zentrum die Fovea centralis typischerweise als Grube mit angrenzendem Wall zu sehen ist (148). Die Daten und Höhenprofile der sechs Einzelbilder werden verrechnet und die Mittelwerte der retinalen Schichtdicke im Bereich der Makula für insgesamt 9 Sektoren sowie die zentrale foveale Schichtdicke und das Gesamtvolumen der Makula bestimmt (148). Die Schichtdickenwerte werden in Mikrometer (μm), das Gesamtvolumen in Kubikmillimeter (mm^3) angegeben. Hinsichtlich der Bestimmung der sektoriellen Schichtdicken und ihrer besseren Darstellung hat sich eine in der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ entwickelte Maske etabliert (159). Dabei werden 9 Sektoren durch drei konzentrische Kreise mit einem Durchmesser von 1, 3 und 6 mm um das Zentrum der Makula sowie die typischen Grenzen der Quadranten gebildet, was eine spätere Auswertung und Vergleichbarkeit ermöglicht (148).

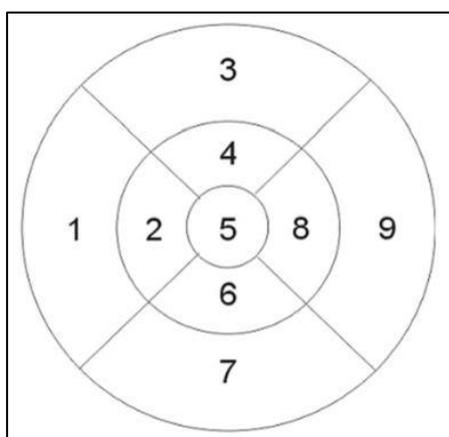


Abbildung 16: Rasterartiges Schema der Makularegion mit insgesamt 9 Sektoren (148)

Die Ergebnisse der Auswertung werden auf einem Ergebnisberichtbogen dargestellt und ausgedruckt. Darauf enthalten sind neben den Patientenangaben und technischen Daten die Werte der durchschnittlichen retinalen Schichtdicken der 9 Sektoren in einer 9-Sektoren-Maske, das Gesamtvolumen der Makula sowie die zentrale foveale Schichtdicke. Weiterhin wird ein Fundusbild, die grafische Abbildung eines zweidimensionalen Querschnittsbildes der Makula in 90°-Stellung sowie ein farbcodiertes Höhenrelief der Makula mit einem 9-Sektoren-Raster dargestellt.

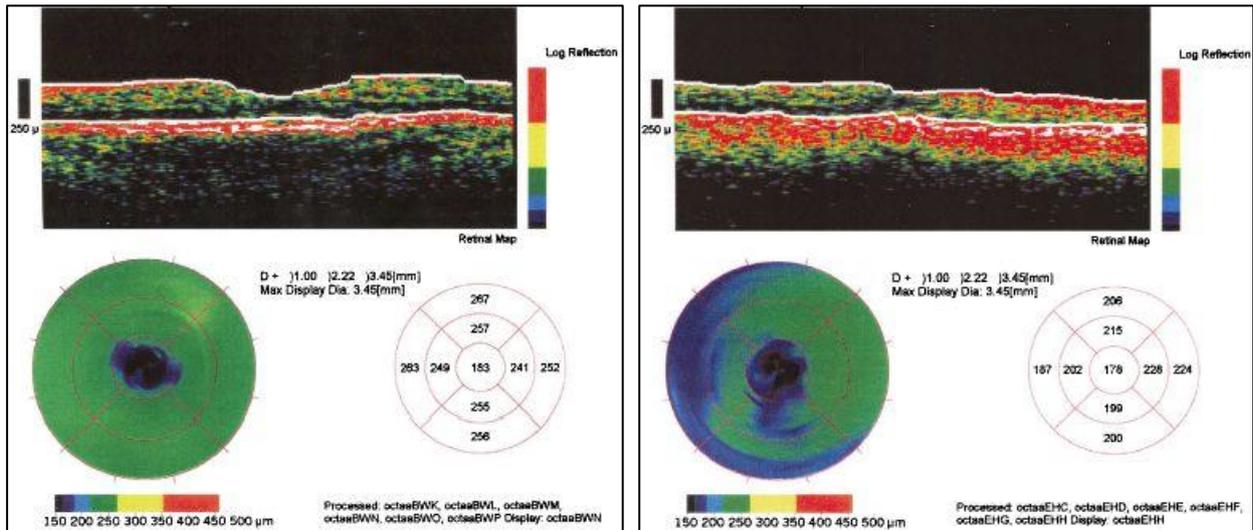


Abbildung 17: Darstellung und Analyse der Makula eines gesunden (links) und glaukomatösen (rechts) Auges im direkten Vergleich mit dem OCT (160)

2.4 Laserscanning-Ophthalmoskopie

2.4.1 Einführung

Die strukturelle und morphologische Untersuchung des Augenhintergrundes inklusive des Sehnervs wird Topometrie genannt. Dabei wird ein möglichst wirklichkeitsgetreues Abbild des Sehnervenkopfes und der umliegenden Retina erstellt. Durch moderne topometrische Verfahren und Techniken gelingt dies sogar in dreidimensionaler Form.

Durch die Abbildung zwei- oder dreidimensionaler Bilder des Sehnervenkopfes kann der Ophthalmologe Rückschlüsse auf potenzielle Pathologien, ihre Mechanismen sowie die Progression im zeitlichen Verlauf ziehen. So kann beispielsweise ein Verlust von Nervenfasern und deren Zellen quantitativ durch Messungen am Sehnervenkopf und der Nervenfaserschichtdicke detektiert werden (161). Der Nachweis derartiger morphologischer Veränderungen unterstützt im klinischen Alltag die oft schwierige Entscheidung hinsichtlich der Anpassung oder Verschärfung einer therapeutischen Intervention (162). Verstärkt wird dies dadurch, dass morphologische bzw. topometrische Veränderungen dem eigentlichen Funktionsschaden im Sinne von Gesichtsfelddefekten vorausgehen können (162,163,164,165).

Sinn der topometrischen Untersuchung ist es, Informationen über die individuelle strukturelle Konfiguration des Sehnervenkopfes und der umliegenden Retina zu erlangen. Werden dabei Defekte erkannt, kommt es nicht nur auf die Form, sondern auch auf die Lokalisation und das Ausmaß der Defekte an. Das Ausmaß wird über verschiedene stereometrische Parameter wie zum Beispiel die Randsaumfläche oder Exkavationstiefe des Sehnervenkopfes erfasst. Form und Lage der Defekte können Hinweise auf die zugrunde liegende Erkrankung geben und erlauben eine räumliche Zuordnung im komplexen System der Sehbahn sowie die Ableitung der in anderen Untersuchungsverfahren potenziell zu erwartenden Schädigungsmuster. Über Änderungen der Defektausmaße können Rückschlüsse auf den Verlauf und Behandlungserfolg der ursächlich zugrunde liegenden Erkrankung erhoben werden. Damit eignet sich die Topometrie neben der Diagnostik auch zur Verlaufsbeurteilung einer das neuronale System am Auge progredient beeinflussenden Erkrankung.

Die frühzeitige Erkennung morphologischer Veränderungen spielt eine Schlüsselrolle in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Glaukoms (166). Neben der Ophthalmoskopie,

Perimetrie und elektrophysiologischen Verfahren haben diesbezüglich vor allem strukturelle Methoden und Techniken in den letzten Jahren deutlich an Wert gewonnen. Bildgebende Verfahren sind heute im Rahmen der Verlaufskontrolle beim Glaukom vollständig etabliert, ihr Stellenwert steigend (162,167).

Verschiedene Verfahren zur quantitativen Analyse des Sehnervenkopfes (Papilla nervi optici) und der umliegenden Retina sind in den letzten Jahren eingeführt worden (166).

Die Laserscanning-Ophthalmoskopie als ein Verfahren mit Fähigkeit zur Erstellung dreidimensionaler Bilder hat sich diesbezüglich etabliert und eine Verlaufsdocumentation nach objektiven Kriterien gilt bei entsprechender Bildqualität als nahezu erreicht (162). Ihre Akzeptanz im klinischen Alltag ist aufgrund der verhältnismäßig geringen Patientenkooperationsnotwendigkeit und einem praxisgerechten Zeitaufwand hoch. Sie zeichnen sich durch ein hohes Maß an Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse aus, wodurch sie den klinischen Anforderungen gerecht werden (168).

2.4.2 Theoretische Grundlagen der Laserscanning-Ophthalmoskopie

Unter dem Begriff Laserscanning versteht man das rasterartige Abtasten von Oberflächen mit einem Laserstrahl. Neben der Ablenkung des Laserstrahls werden ebenso die Intensitäten des reflektierten Laserlichts erfasst. Entsprechende Gerätesysteme, sogenannte Laserscanner, ermöglichen somit die Ausmessung, Bearbeitung und Darstellung der eine Oberfläche repräsentierenden Bilder.

In der Augenheilkunde werden Laserscanning-Ophthalmoskope verwendet, die auf der Grundlage des konfokalen Laserscannings basieren (169). Dieses spezielle Verfahren beruht darauf, dass ein strikt konfokal fokussierter Lichtstrahl über ein Objekt bewegt wird und das reflektierte bzw. gestreute Laserlicht hinter einer Punktblende detektiert wird. Durch die Anordnung der Blende wird jedoch nur Licht aus der unmittelbar eingestellten Fokalebene detektiert (169). Das Laserlicht unter- und oberhalb der Fokalebene wird eliminiert, so dass schließlich ein Schnittbild nur dieser aktuell fokussierten Ebene entsteht (162,169). Dadurch wird eine minimale Tiefenschärfe und Voraussetzung für die Tiefenortung realisiert (162). Umso geringer die Tiefenschärfe eines Mikroskops, desto dünner ist die ausgemessene Schnittebene (Fokalebene). Laserscanning-Mikroskope in der Augenheilkunde (Laserscanning-Ophthalmoskope)

zeichnen sich durch eine besonders geringe Tiefenschärfe aus und stellen somit die technische Grundlage detaillierter dreidimensionaler Darstellungen dar.

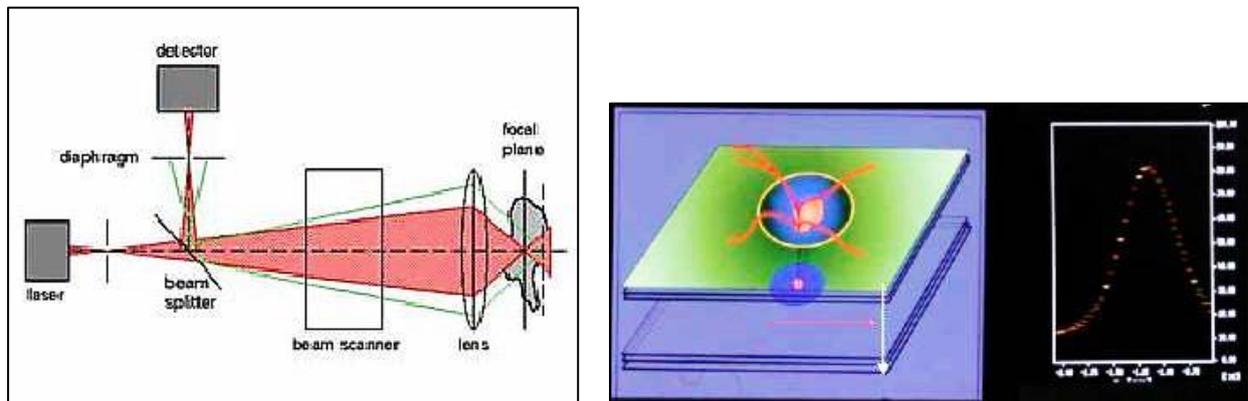


Abbildung 18: Prinzip des konfokalen Laserscannings links (169) und der Fokalebene in Tiefenrichtung (z-Achse) rechts (162)

Die serielle punktförmige Abtastung an unterschiedlich tiefgeschichteten Fokalebene n entlang einer z-Achse ermöglicht die Wahrnehmung der Intensität des reflektierten Lichts an jedem Bildpunkt. Sämtliche Intensitätswerte des reflektierten Lichts können durch eine veränderte Fokussierung und Höheneinstellung des Geräteobjektivs für alle drei Dimensionen (x, y, z) bestimmt werden. Das Intensitätsmaximum eines Bildpunktes entlang der z-Achse entspricht dabei der Tiefenlokalisierung. Für alle Bildpunkte wird das Intensitätsmaximum und somit die Tiefenlage bestimmt, nach deren softwaregesteuerter Verarbeitung ein dreidimensionales Bild des Gewebes entsteht, welches auf dem Monitor angezeigt wird (162). Die ermittelten Intensitätswerte werden ursprünglich in schwarz-weiß abgestuft, computergestützt jedoch farbcodiert dargestellt.

Die Strukturrekonstruktion des Sehnervenkopfes wird somit als dreidimensionales Bild mit farbcodierten Höhenmesswerten auf einer Skala von weiß bis dunkelrot wiedergegeben. Dunkle Codierungen zeigen erhöhte Strukturen, helle Codierungen tiefe Strukturen gegenüber der Referenzebene an (169). Umgangssprachlich spricht man von einer „Art dreidimensionaler Landkarte des Sehnervenkopfes“.

Die ersten Systeme zur Laserscanning-Ophthalmoskopie wurden 1980 von Webb und Bille in Boston bzw. Heidelberg entwickelt (162).

2.4.3 Heidelberg Retina Tomograph (HRT)

Für die Untersuchung wurde der Heidelberg Retina Tomograph der dritten Generation (HRT-3) der Firma Heidelberg Engineering (Deutschland) mit angeschlossenen Computer und Befunddrucker verwendet.



Abbildung 19: Arbeitsplatz Heidelberg Retina Tomograph 3 links (170) und das Gerät selbst rechts (171)

Er erlaubt eine schnelle, quantitative und reproduzierbare präzise strukturelle Ausmessung des Sehnervenkopfes sowie der zentralen Retina (166,167,172). Hauptanwendungsgebiet ist die Glaukomdiagnostik, neuere Studien zeigen jedoch auch eine zunehmende Bedeutung bei der Diagnostik des Makulaödems (167,173).

Der Heidelberg Retina Tomograph ist ein konfokales Laserscanning-Mikroskop mit einem schnell scannenden Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 670 nm und axialer Auflösung von 10 μm (166,167). Durch zwei oszillierende Spiegel wird der Lichtstrahl entlang der Fokusebene – die senkrecht zur optischen Achse (z-Achse) steht – in x- und y-Richtung bewegt (167). Die Fokusebene wird dadurch in eine Matrix von 384 mal 384 Bildpunkten aufgeteilt, welche Punkt für Punkt und zeilenweise abgetastet wird (167). Durch automatische Bewegung der Lochblende kann die Tiefe der Fokusebene entlang der z-Achse verändert werden. Insgesamt werden durch das HRT somit für jede Bildposition der Matrix (x, y) die Lichtintensitäten innerhalb einer Fokusebene erfasst, die man zusammengefasst als Intensitätsprofil oder Z-Profil der entsprechenden Fokusebene bezeichnet (165,167). Durch Wiederholung dieser Messungen an 32 unterschiedlich tiefen Fokusebenen entsteht ein Stapel zahlreicher Intensitätsprofile des

untersuchten Gewebes, die später durch die geräteeigene Software verrechnet und analysiert werden können (168). Außerdem kann softwaregestützt störendes Streulicht ober- und unterhalb der eingestellten Fokusebene mathematisch zurückgerechnet werden (167).

Eine HRT-Untersuchung umfasst drei automatisch sequenziell aufgenommene topografische Bildserien jedes Punktes in der Fokusebene, aus denen ein Mittelwert berechnet wird (162). Eine softwareeigene Qualitätskontrolle berücksichtigt dabei Augenbewegungen und Ausleuchtung des Augenhintergrundes für jedes Bild. Die Standardabweichung des Mittelwertbildes sollte nach Herstellerempfehlungen dabei unter 30 μm liegen, um eine gute Bildqualität zu erzielen (167). Transparenzverluste der optischen Medien oder ein instabiler Tränenfilm limitieren die Bildqualität (162).

2.4.4 Untersuchungsablauf

Für die Durchführung der Untersuchung wurden die Herstellerangaben strikt eingehalten. Vor der Datenerhebung erfolgte die Eintragung des Patientenalters, der Refraktion, des Zylinders und der Achse des zu vermessenden Auges in die Datenmaske des HRT-3. Bei einem Astigmatismus über 1 Dioptrie (dpt) wurden zur Astigmatismuskompensation in einem separaten Glaskasten mitgelieferte Zylinderlinsen auf das Objekt aufgesetzt. Der sphärische Refraktionsfehler wurde durch einen dioptrischen Ring des HRT-3 selbst korrigiert. Die eigene Sehhilfe oder Kontaktlinsen wurden nicht gestattet. Um eine gute Einsehbarkeit des Augenhintergrundes sicherzustellen, erfolgte die Pupillendilatation mit Tropicamid am zu untersuchenden Auge. Sämtliche Eingaben, Messungen und Analysen wurden nur durch eine am Gerät geschulte und erfahrene Untersucherin, Frau Katja Göbel, Oberärztin der Augenabteilung der Schlosspark-Klinik Berlin, durchgeführt.

Bei der Untersuchung liegt der Kopf des Patienten auf einer Kinnstütze in Höhe des Messgerätes auf. Auf eine entspannte Haltung des Probanden sowie eine korrekte Bildzentrierung wurde durch den Untersucher geachtet. Zur optimalen Darstellung der Papille fixiert der Proband einen vorgegebenen Punkt. Die eigentliche HRT-Untersuchung erfolgt computergestützt und vollautomatisch. Sie dauert nur wenige Sekunden, währenddessen der Patient den vorgegebenen Punkt durchgehend fixieren muss und nicht blinzeln darf. Durch eine Kamera kann der Untersucher dabei die zentrale Lage der Papille beobachten und bei Bedarf die Untersuchung abbrechen.

2.4.5 Auswertung der Untersuchung

Zum Beginn der Auswertung muss vom Untersucher die Papillengrenze festgelegt werden. Einzelne Punkte am Papillenrand – der inneren Begrenzung des Skleralrings (Elschnigring) – werden durch den Untersucher positioniert, welche anschließend computergestützt zu einer zirkulären Konturlinie interpoliert werden (162,174,175). Insbesondere muss auf die sichere Positionierung der Konturlinie außerhalb der Exkavation geachtet werden (162).

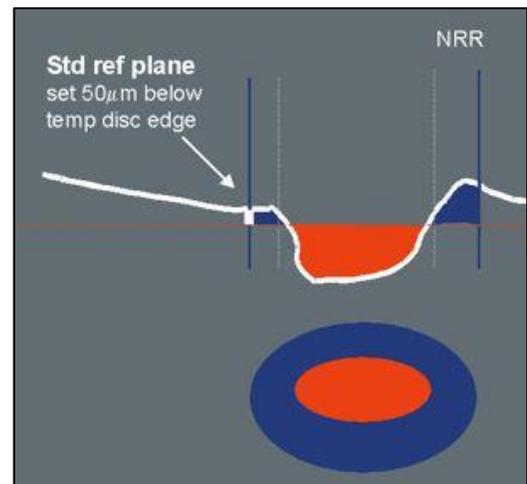


Abbildung 20: Positionierung der Konturlinie am Sehnervenkopf links und Prinzip der flexiblen Standardreferenzebene rechts (NRR – neuroretinaler Randsaum, Strukturen unterhalb der Referenzebene gehören der Exkavation an (orange), Strukturen oberhalb der Referenzebene und innerhalb der Konturlinie entsprechen dem Randsaum (blau)) (176)

Anhand der Konturlinie wird automatisch die flexible Referenzebene festgelegt (168). Sie liegt parallel zur Fokalebene und ist 50 µm unterhalb der durchschnittlichen Höhenkontur der Netzhaut an der Papillengrenze im 6° weiten inferotemporalen Segment (350-356°) lokalisiert (169,177). Dieses Segment entspricht dem papillomakulärem Bündel, welches im Rahmen eines Glaukoms am stabilsten angesehen wird (169). Mit der flexiblen Referenzebene der aktuellen Softwareversionen des HRT konnten die zuverlässigsten, genauesten, stabilsten und klinisch am aussagekräftigsten Messungen sowohl für gesunde als auch glaukomatöse Augen getätigt werden (177). Auf dieser Basis können anschließend die stereometrischen Parameter, welche die Struktur des Sehnervenkopfes beschreiben, berechnet werden (168). Dazu wurde die geräteeigene Software Version 3.1.2 genutzt. Unterschiedliche Topometrieresultate bei Verlaufskontrollen können Ursache einer Untersuchervariabilität bei der Markierung der Papillenrandpunkte sein, da sich von

ihnen die Konturlinie, die Referenzebene und im Weiteren die von der Referenzebene abhängigen stereometrischen Parameter ableiten (178).

Im Folgenden soll auf einzelne Parameter gesondert eingegangen werden:

Papillenfläche: Es handelt sich um die gesamte Fläche innerhalb der Konturlinie.

Randsaumfläche: Sie ist definiert als Fläche innerhalb der Konturlinie und oberhalb der Referenzebene (169,177). Es handelt sich um die Differenz zwischen Papillenfläche und Exkavationsfläche.

Exkavationsfläche: Sie ist definiert als Fläche innerhalb der Konturlinie und unterhalb der Referenzebene (169).

Randsaumvolumen: Es handelt sich um das Gesamtvolumen innerhalb der Konturlinie oberhalb der Höhe der Referenzebene (168).

Exkavationsvolumen: Es handelt sich um das Gesamtvolumen innerhalb der Konturlinie unterhalb der Höhe der Referenzebene.

Exkavationstiefe: Darunter wird die Tiefenausdehnung unterhalb der Höhe der Referenzebene verstanden.

Höhenvariation der Kontur: Es handelt sich um die Höhenvariation der peripapillären Retina um die zirkuläre Papillenkantur (169). Sie zeigt in der Regel eine doppelhöckerige Form mit zwei Spitzen im superioren und inferioren Segment, in denen die Nervenfaserschichten (Nervenfaserbündel) physiologisch am dicksten sind (169). Asymmetrien oder eine Verringerung der Höhenvariation können einen Defekt im Rahmen eines Glaukoms anzeigen (169).

RNFL-Dicke: Sie ist definiert als Differenz zwischen Referenzhöhe (Lage der Referenzebene) und durchschnittlicher Höhe der Kontur (177).

FSM-Funktion: Sie gibt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen topometrischer Glaukomschäden an. Ihre Spannweite liegt zwischen -3 und +3, ihre Berechnung beruht auf der Standardreferenzebene. Positive Werte sprechen für einen Normalbefund (162).

RB-Funktion: Sie gibt die Wahrscheinlichkeit glaukomatöser Gesichtsfelddefekte an, wobei die Sensibilität in mindestens drei benachbarten Messpunkten um mindestens 5 Dezibel (dB) herabgesetzt sein muss. Ihre Spannweite liegt zwischen -1 und +1. Sie ist unabhängig von der morphologischen Papillenklassifikation. Positive Werte sprechen für einen Normalbefund (162).

Bei der quantitativen Auswertung der Messungen werden stets die Abbildungseigenschaften des Auges berücksichtigt. Dazu wird die Achsenlänge automatisch gemessen und der mittlere Hornhautradius zuvor in der Datenmaske erfasst. Alternativ wird für letzteren ein geräteeigener Standard von 7,7 mm gewählt (179). Innerhalb von 5 mmHg haben Augeninnendruckschwankungen keinen signifikanten Einfluss auf die Auswertung (180). Sämtliche Strukturvermessungen und -rekonstruktionen entsprechen nachweislich den klinischen Anforderungen (162).

Im Anschluss an die Messung und Auswertung durch den Untersucher werden die Untersuchungsergebnisse ausgedruckt und zeigen neben den Patientendaten die Daten der stereometrischen Parameteranalyse inklusive des Normalbereichs. Des Weiteren sind Liniendiagramme zur durchschnittlichen Höhe entlang der x-, y- und z-Achse in Bezug zur Referenzebene, eine Reflexionskarte, die räumliche Farbstufenanalyse des Sehnervenkopfes sowie die Moorfields-Klassifikation abgebildet.

Moorfields-Klassifikation:

Die Grundlage dieser etablierten Klassifikation bildet die Moorfields-Regressionsanalyse (MRA). Nach Messung und Auswertung der neuroretinalen Randsaumfläche wird diese ins Verhältnis zur Exkavationsfläche und Papillenfläche gesetzt und mit altersentsprechenden Normwerten der systemeigenen Datenbank verglichen (162,169). Computergestützt wird anschließend für jedes Papillensegment zwischen glaukomatöser und gesunder Papille differenziert.

Zur Klassifikation werden 3 Stufen unterschieden und in Form farbcodierter Symbole dargestellt. Ein grüner Haken entspricht Segmentwerten innerhalb von 2 Standardabweichungen zum Vergleichskollektiv und somit strukturellen Veränderungen der Papille „innerhalb normaler Grenzen“, ein gelbes Ausrufezeichen kennzeichnet Segmentwerte innerhalb von 2 bis 3 Standardabweichungen und diesen Sektor somit als strukturell „grenzwertig, ein rotes Kreuz steht für ein noch schlechteres Verhältnis

von Randsaumfläche und Exkavationsfläche und somit als strukturelle Veränderung „außerhalb normaler Grenzen“ (162). Zahlreiche stereometrische Parameter wie auch die MRA sind abhängig von der Papillenfläche, so dass diese stets bei der Interpretation der Daten durch den Ophthalmologen berücksichtigt werden muss (181,182).

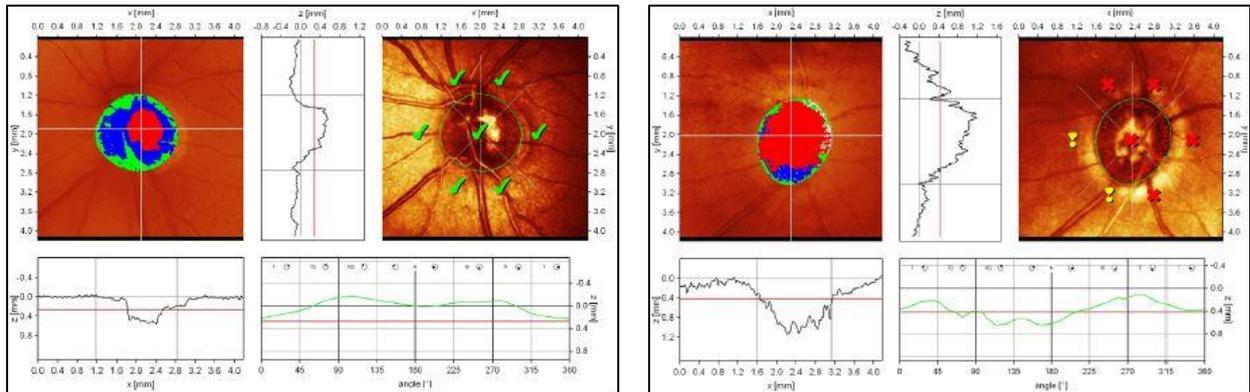


Abbildung 21: Darstellung der farbcodierten Reflexionskarten und Profile des HRT (169)

links gesundes Auge mit normaler Darstellung der Papille: zentrierte und flache Exkavation (rot) mit geringer Asymmetrie aufgrund des Gefäßstammes, symmetrische doppelhöckerige Höhenvariation der Kontur (grüne Linie unten rechts) deutlich oberhalb der durchschnittlichen Retinahöhe (rote Linie unten rechts), exzellente Reflexivität der peripapillären Retina (oben rechts), Moorfields-Regression innerhalb normaler Grenzen (grüne Haken) (169)

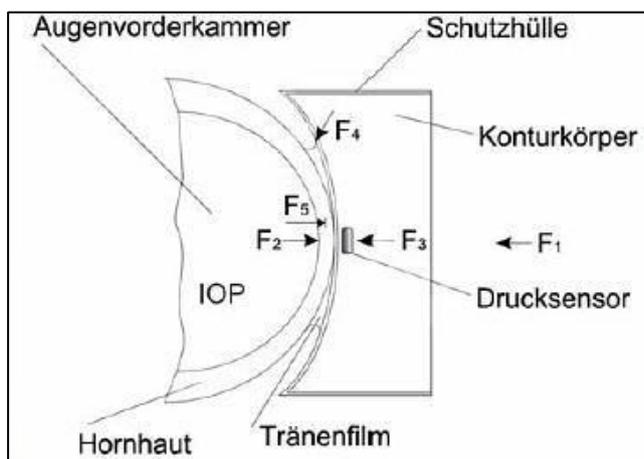
rechts glaukomatös geschädigtes Auge mit krankhafter Papille: große tiefe Exkavation (rot) mit deutlich verschmälertem Randsaum, vertikal und horizontal vergrößerte Exkavation, wellige asymmetrische Höhenvariation der Kontur mit deutlicher Minderung im superioren Bereich, flache Höhenvariation teilweise unterhalb der durchschnittlichen Retinahöhe, verminderte Reflexivität der peripapillären Retina, Moorfields-Regression grenzwertig (gelbe Ausrufezeichen) oder außerhalb normaler Grenzen (rote Kreuze) (169)

2.5 Dynamische Konturtonometrie

Die dynamische Konturtonometrie (DCT) wurde mit dem Tonometer Pascal der Firma Swiss Microtechnology AG (Schweiz) durchgeführt. Es handelt sich um ein relativ junges Verfahren zur transkornealen Messung des Augeninnendrucks (IOP) und der okulären Pulsamplitude (OPA) (183).

2.5.1 Theoretische Grundlagen der dynamischen Konturtonometrie

Das an der Spaltlampe montierte Tonometer besitzt einen 7 mm großen sphärischen Messkopf mit einem Innendurchmesser von 10,5 mm, der annähernd der natürlich entspannten Hornhautkontur entspricht (184). Dieser wird für die Messung mit dem Scheitelpunkt der Hornhaut – lediglich getrennt durch einen dünnen Tränenfilm – auf einer Fläche von im Durchmesser 2,4 mm und mit einer vordefinierten Kraft von 9,81 mN konzentrisch in Kontakt gebracht (184). Ein Miniatursensor aus Piezokristall unterhalb der Oberfläche im Zentrum des Messköpfchens misst kontinuierlich mit einer Frequenz von 100 Hz (100/Sekunde) über circa 10 Sekunden den oszillierenden IOP und die OPA (132,184). Aus den ermittelten Druckkurven werden anschließend die Erwartungswerte für den IOP und die OPA berechnet.



- F1: Vorkraft des Tonometers
- F2: innere Kraft (durch IOP)
- F3: Gegenkraft
- F4: Kapillarkraft
- F5: Rigiditätskraft
- IOP: intraokulärer Druck

Abbildung 22: Messprinzip des dynamischen Konturtonometers Pascal (184)

Über einen vom Hersteller festgelegten Algorithmus wird gleichzeitig die Messqualität mit Festlegung eines Qualitätsfaktors (Q) beurteilt. Diese ist von der Kontinuität des Auflagedrucks auf der Hornhaut abhängig und wird in 6 Stufen von Q1 (Güteklasse 1 mit sehr guter Messqualität) bis Q6 (Güteklasse 6 mit sehr schlechter Messqualität) unterteilt. Messungen von Q4 bis Q6 sind aufgrund mangelnder Güte und Verwertbarkeit nicht akzeptabel und zu eliminieren (184).

Aufgrund des engen Gerätekontakts mit der Hornhaut und der dafür relativ langen Messdauer ist für eine aussagekräftige Messqualität und Patientencompliance die Applikation eines lokalen Anästhetikums notwendig, Fluorescein hingegen bedarf es nicht (132). Ein Lokalanästhetikum wurde daher kurz vor der Untersuchung appliziert.

2.5.2 Untersuchungsablauf

Zur Untersuchung wird der Proband in entspannter sitzender Körperposition vor dem Gerät platziert und sein Kopf auf einer Kinnstütze fixiert. Anschließend erfolgt die Annäherung und Zentrierung des Tonometermesskopfes auf der Hornhaut. Bei ausreichendem Kontakt wird automatisch mit der Messung begonnen. Während der laufenden Messung ertönt ein durchgehendes akustisches Signal, welches in seiner Frequenz mit dem gemessenen IOP melodiert. Bei Abbruch des akustischen Signals ist der Hornhautkontakt nicht ausreichend und die Messung muss wiederholt werden. Liegen ausreichend Werte zur Berechnung des IOP und OPA vor, wird das Ende der Messung durch einen dreimaligen Piepton angezeigt und der Untersucher kann das Gerät in seine Ausgangsposition zurückführen.

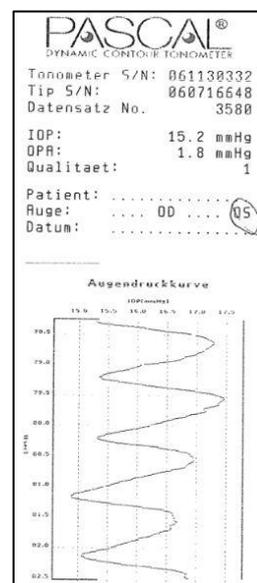


Abbildung 23: Anwendung des dynamischen Konturtonometers Pascal am Patienten (links) (184) und Darstellung eines Befundausdruckes (rechts)

Auf einem Display werden die Ergebnisse der Messung des IOP, der OPA und der Güte der Messqualität digital angezeigt und können auf dem Befunddrucker ausgegeben werden. Insgesamt wurden 3 Einzelmessungen der Qualitätsstufen Q1 bis Q3 (sehr gut bis ausreichend) am zu untersuchenden Auge durchgeführt und aus den Ergebnissen der arithmetische Mittelwert zur weiteren Auswertung berechnet.

2.5.3 Besonderheiten der dynamischen Konturtonometrie

Das Pascal dynamische Konturtonometer erzeugt durch seine geometrische sphärische Form und geringe Kontaktfläche im Vergleich zum Applanationstonometer nach Goldmann (GAT) nur eine geringe Hornhautdeformation während der Messung. Demzufolge ist die IOP-Messung mit dem Pascal relativ unabhängig gegenüber Einflüssen der individuellen Hornhautgeometrie wie zentraler Hornhautdicke, Hornhautkrümmung, sphärisches Äquivalent und Astigmatismus und bedarf keiner mathematischen Korrekturen. Schwentek et al. belegten an 235 Augen die fehlende Korrelation zwischen dem IOP und der zentralen Hornhautdicke im Bereich von 460 bis 660 μm für das Pascaltonometer. Der Mittelwert des IOP in dieser Probandengruppe betrug $17,7 \pm 3,4$ mmHg (184). Durch Aufzeichnungen der pulssynchronen IOP-Schwankungen kann die durchschnittliche Pulsamplitude im Auge (OPA) berechnet werden. Sie ist die Differenz aus systolischem und diastolischem intraokulären Druck (135). Ihr durchschnittlicher Wert betrug in der oben genannten Studie $3,0 \pm 1,2$ mmHg und zeigte sich unabhängig für die Lateralität des Auges (132). Andere Studien untersuchten die Abhängigkeit der OPA vom Alter, Herzfrequenz, IOP sowie systolischen und diastolischen Blutdruckwerten. Für Normalprobanden konnte dabei eine signifikante positive Korrelation der OPA für den IOP und systolischen Blutdruck, für Glaukoma Patienten eine signifikante positive Korrelation für den systolischen Blutdruck und IOP, eine signifikante negative Korrelation für den diastolischen Blutdruck, die Herzfrequenz und dem Ausmaß des Glaukomsschadens detektiert werden, die bei der klinischen Interpretation berücksichtigt werden müssen. Altersabhängige Zusammenhänge fanden sich nicht (135,185).

Das Pascaltonometer liefert zuverlässige und reproduzierbare Werte, die mit den Ergebnissen der GAT korrelieren, jedoch im Mittel um 1 bis 3,5 mmHg bei Normalprobanden und um 2 mmHg bei Glaukoma Patienten höher liegen (132,185). Seine Interobserver-Variabilität ist mit 0,44 mmHg im Vergleich zum GAT mit 1,28 mmHg geringer und liegt bei 8 % (185,186). Ferner wird es durch Einmal-Schutzhüllen des Sensors im Kontakt mit der Patientenhornhaut den hygienischen Vorschriften des Robert-Koch-Instituts gerecht und gilt als vielversprechende Alternative zur bislang etablierten GAT (132).

2.6 Rheumatologische Untersuchung der Patienten mit RA

2.6.1 Vorbereitung der Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Vor Beginn der ophthalmologischen Untersuchungen wurden die Patienten mit RA rheumatologisch untersucht und zu ihrer Krankengeschichte befragt. In diesem Zusammenhang wurden die für den DAS-28 relevanten Gelenke auf Schmerzhaftigkeit und Schwellung untersucht, die Blutsenkungsgeschwindigkeit bestimmt, die Dauer der Morgensteifigkeit erfragt, die Medikamentenanamnese erhoben und Instrumente zur Selbsteinschätzung erfasst.

Die Diagnose „Rheumatoide Arthritis“ sowie der positive Nachweis von anti-CCP-Antikörpern wurde anhand der Unterlagen der Rheumaambulanz und Entlassungsbriefen aus stationären Aufenthalten überprüft. Das Jahr der Erstdiagnose wurde erfasst und andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen als Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie ausgeschlossen.

2.6.2 Bestimmung der Krankheitsaktivität

Die RA als entzündlich-rheumatische Erkrankung mit chronischem Verlauf ist eine Systemerkrankung, die eine Vielzahl von Organ- und Funktionsbereichen beeinträchtigen kann. Zur Einschätzung des individuellen Charakters, des Einflusses auf das Leben der Betroffenen und des Verlaufs dieser Systemerkrankung bedarf es neben objektiven Befunden auch eine subjektive Einschätzung der tatsächlichen Belastung durch die Erkrankung.

Neben der ärztlichen Einschätzung spielen Selbstbeurteilungen durch den Patienten eine immer größere Rolle, da letztere bei guter Schulung und Anwendung teilweise eine höhere Aussagekraft hinsichtlich Progression, Schweregrad und Mortalität der Erkrankung als konventionell laborchemische und radiologische Untersuchungen haben (187). Instrumente und Indices zur Einschätzung der Krankheitsaktivität, der Funktionskapazität und des Verlaufs wurden in den letzten Jahren entwickelt, getestet und als fester Bestandteil in der rheumatologischen Praxis etabliert. Sie binden den chronisch kranken Patienten eng in die Therapieentscheidung ein (187).

2.6.3 Disease Activity Score 28

Der Disease Activity Score 28 (DAS-28, disease activity = Krankheitsaktivität, score = Punktzahl/Auswertung) ist ein Index zur Charakterisierung des Erkrankungszustandes eines Patienten mit RA. Er ist schnell und einfach durchführbar und erlaubt die Gewinnung vergleichbarer Informationen über die aktuelle Krankheitsaktivität unabhängig von der eigentlichen Krankheitsdauer.

Die Zahl 28 bezieht sich auf 28 von der EULAR (The European League Against Rheumatism) festgelegte Gelenke, die standardisiert in Bezug auf Schmerzhaftigkeit und Schwellung untersucht werden. Dazu zählen die Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, Metacarpophalangeal- (MCP I-V), proximalen Interphalangeal- (PIP I-V) und Kniegelenke beidseits. Aufgrund seiner guten Nachvollziehbarkeit können auch unterschiedliche Untersucher die mit dem DAS-28 erhobenen Befunde vergleichen und somit den Erfolg einer medizinischen Behandlung beurteilen.

Folgende Einzelkriterien fließen im DAS-28 zusammen:

- Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC, n/28)
- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC, n/28)
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in mm der ersten Stunde oder CRP in mg/dl
- Beurteilung der Krankheitsaktivität und des allgemeinen Gesundheitszustandes auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 mm durch den Patienten selbst

Über folgende Formel wird der DAS-28 (BSG) berechnet:

$$DAS-28 = 0,56 \times \sqrt{TJ} + 0,28 \times \sqrt{SJ} + 0,7 \times \ln(BSG) + 0,0142 \times VAS$$

Das Ergebnis wird nach Abschluss der Untersuchung mit einer Punktzahl zwischen 0 bis 10 beschrieben, durch die die aktuelle Krankheitsaktivität folgendermaßen bewertet werden kann:

- Werte $\leq 2,6$ entsprechen einer fehlenden Krankheitsaktivität (Remission)
- Werte zwischen $2,6 - \leq 3,2$ entsprechen einer geringen Krankheitsaktivität
- Werte zwischen $3,2 - \leq 5,1$ entsprechen einer mittleren Krankheitsaktivität
- Werte oberhalb von $5,1$ entsprechen einer hohen Krankheitsaktivität

Durch die Bestimmung des DAS-28 im zeitlichen Verlauf können Rückschlüsse auf den Behandlungserfolg gezogen werden.

DAS-28 aktuell		Differenz DAS-28 zum Ausgangswert		
		> 1,2	> 0,6 bis ≤ 1,2	≤ 0,6
> 2,6 bis ≤ 3,2	gering aktiv	gute Verbesserung		
> 3,2 bis ≤ 5,1	mäßig aktiv		mäßige Verbesserung	
> 5,1	sehr aktiv			keine Verbesserung

Abbildung 24: Übersicht zur Einordnung des Erkrankungsverlaufs in Abhängigkeit des DAS-28 (188)

Der DAS-28 hat sich als ein aussagekräftiges und valides Messinstrument fest in der klinischen und forschenden Rheumatologie etabliert (187).

2.6.4 Funktionsfragebogen Hannover

Der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) ist ein standardisierter Fragebogen zur Bestimmung von Funktionseinschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens.

Anhand von 18 Fragen werden Informationen über die durch die rheumatische Erkrankung eingeschränkte funktionelle Kapazität bei lebenspraktisch relevanten Alltagstätigkeiten gewonnen. Bereiche des täglichen Lebens wie Mobilität, Schreiben, Körperhygiene, An- und Ausziehen sowie Greifen und Bewegen von Gegenständen werden dabei berücksichtigt.

Der Patient beantwortet die Fragen auf einer dreistufigen Skala, für die zur Auswertung verschiedene Punktwerte vergeben werden.

- „Ja“ = 2 Punkte
- „Ja, aber nur mit Mühe“ = 1 Punkt
- „Nein, oder nur mit fremder Hilfe“ = 0 Punkte

Die ermittelten Punktwerte werden addiert und durch die mögliche Maximalpunktzahl von 36 dividiert. Zur prozentualen Angabe der Ergebnisse wird mit 100 multipliziert.

Die verbliebene Funktionskapazität wird in Prozent der maximal erreichbaren Punktzahl angegeben. Wurden alle Fragen durch den Patienten mit „Ja“ beantwortet, liegen keinerlei Einschränkungen in der Fähigkeit zur Ausübung der erfragten Alltagstätigkeiten vor und die Funktionskapazität beträgt demzufolge 100 %. Wurden hingegen alle Fragen mit „Nein, oder nur mit fremder Hilfe“ beantwortet, entspricht die

verbliebene Funktionskapazität im FFbH 0 %. Bei einem FFbH < 60 % ist die Mehrzahl der Patienten von fremder Hilfe abhängig (189).

Der FFbH hat sich durch seine einfache und schnelle Durchführbarkeit in der täglichen Praxis bewährt. Er gilt als sehr valide und reflektiert über den zeitlichen Verlauf den Erfolg einer medikamentösen Behandlung.

2.4.5 Numerische Rating-Skala

Die eindimensionale numerische Rating-Skala (NRS) wird verwendet, um die subjektive Schmerzwahrnehmung (NRS-Schmerz) und Krankheitsaktivität (NRS-Gesundheitszustand) im Rahmen der Erkrankung anhand einer Zahlenfolge zu erfassen. Da Schmerzen sehr subjektiv wahrgenommen werden, unterstützen Selbsteinschätzungsinstrumente den Rheumatologen in der Beurteilung des Krankheitszustandes und des Erfolges einer Therapie. Die Instrumente sind methodisch sehr einfach und unabhängig vom Bildungsgrad des Patienten zu erheben.

Die Fragen zu Schmerzen und subjektiv empfundener Krankheitsaktivität wurden in Bezug auf den Zeitraum der letzten 7 Tage gestellt. Das aktuelle Niveau wurde durch den Patienten auf einer 11-stufigen numerischen Rating-Skala markiert, wobei zum Beispiel für den Parameter „Schmerz in den letzten 7 Tagen“ ein Wert von 0 „keine Schmerzen“ und 10 „unerträgliche Schmerzen“ bedeutete.

Wie würden Sie die Stärke Ihrer Schmerzen in den vergangenen 7 Tagen einschätzen?

Die nachfolgende Skala geht von „0“ bis „10“. Hatten Sie in der letzten Woche keine Schmerzen, kreuzen Sie bitte die „0“ an. Hatten Sie unerträgliche Schmerzen, kreuzen Sie bitte die „10“ an. Versuchen Sie in allen anderen Fällen **die für Sie zutreffendste Zahl anzukreuzen**, wobei Sie bei einer starken Schwankung der Schmerzen möglichst einen **Durchschnittswert** markieren sollten. Also **immer nur eine Zahl ankreuzen**, vielen Dank.

Ich hatte in den vergangenen 7 Tagen...

keine Schmerzen 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 unerträgliche Schmerzen

Wie würden Sie Ihre derzeitige Krankheitsaktivität beschreiben?

nicht aktiv 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 sehr aktiv

Abbildung 25: Fragebogenausschnitt mit numerischer Rating-Skala (NRS) für Schmerz und Krankheitsaktivität (131)

2.7 Statistische Auswertung

Zur übersichtlichen Darstellung wurden die erhobenen Daten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2010 der Firma Microsoft (USA) archiviert.

Nach Aufarbeitung der Daten erfolgte die statistische Auswertung mit dem Programm „IBM SPSS Statistics Version 19“ der Firma International Business Machines (USA).

Zunächst wurden die deskriptiven Daten wie Mittelwert, Median, Maximum, Minimum, Spannweite, Perzentile und Standardabweichung ermittelt und tabellarisch dargestellt. Anschließend wurden die Daten auf ihre Normalverteilung geprüft. Da überwiegend ungleichmäßige Verteilungen vorlagen, wurden für die weiteren Berechnungen nicht-parametrische Tests verwendet.

Mit dem Kruskal-Wallis-Test wurde überprüft, ob sich die zentrale Tendenz hinsichtlich einer metrischen Zielvariablen in mindestens zwei Gruppen unterscheidet. Es handelt sich um einen orientierenden „globalen“ Test. Er gibt Aufschluss darüber, ob es überhaupt Unterschiede zwischen den Gruppen gibt (190). Bei Nachweis einer Signifikanz wurde für die Paarvergleiche der unabhängigen Stichproben der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser überprüft, ob sich die zentrale Tendenz hinsichtlich einer metrischen Zielvariablen in zwei Gruppen unterscheidet. Er basiert auf Rängen und ist das nicht-parametrische Pendant des t-Tests für unverbundene Stichproben. Es handelt sich um eine multiple Testprozedur, die Aufschluss darüber gibt, zwischen welchen Gruppen Unterschiede bestehen (190). Signifikanzen im Mann-Whitney-U-Test wurden anschließend mit der Bonferroni-Holm-Methode adjustiert (190).

Die Adjustierung wird notwendig, da sich die Irrtumswahrscheinlichkeit, d.h. einen Fehler 1. Art zu begehen und die Nullhypothese somit fälschlicherweise abzulehnen (falsch positive Ergebnisse) beim multiplen Testen ändert. Sie beträgt prinzipiell $1-(1-\alpha)^k$ und steigt mit der Anzahl der durchgeführten Tests k (190). Im Fall dieser Studie beträgt die Irrtumswahrscheinlichkeit somit $1-(1-0,05)^3 = 0,14$ bei drei zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ durchgeführten Tests. Eine zur Adjustierung beim multiplen Testen gängige Methode ist das Bonferroni Holm-Verfahren (191). Dazu wurden die Testhypothesen nach ihren p-Werten sortiert und der niedrigste p-Wert mit der Anzahl der durchgeführten Tests $k = 3$ multipliziert. Für den zweitkleinsten erfolgte die Multiplikation mit $k-1$ und der

größte p-Wert wurde mit $k-2$ multipliziert. Auf diese Weise erhält man adjustierte p-Werte, wobei trotz multiplen Testens auf sinnvolle Weise der Fehler 1. Art kontrolliert wird und das ursprünglich festgelegte Signifikanzniveau α eingehalten wird (190).

Um zwei nichtmetrische Merkmale X und Y auf stochastische Unabhängigkeit bzw. auf einen Zusammenhang zu untersuchen, wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. Exakte Test nach Fischer verwendet.

In der biomedizinischen Forschung werden die Ergebnisse statistischer Signifikanztests in Form einer Wahrscheinlichkeit p (p-Wert) angegeben, wobei stets von der Nullhypothese (H_0) ausgegangen wird. Ist der p-Wert $\leq 0,05$, also kleiner gleich als das vorgeschriebene Signifikanzniveau α von 0,05, wird das Ergebnis als signifikant angesehen (190). In diesem Fall wird die Nullhypothese (H_0) verworfen und die Alternativhypothese (H_1) gilt als erwiesen, so dass ein tatsächlicher Unterschied des untersuchten Parameters zwischen den Gruppen angenommen werden kann und nicht zufällig entstanden ist. Ist der p-Wert $> 0,05$ kann die Nullhypothese nicht verworfen werden, wobei man daraus nicht zwingend schließen kann, dass sie damit gilt. Korrekter gesagt, kann in diesem Fall die Alternativhypothese (H_1) anhand der vorliegenden Datenlage (Fallzahl, Gruppenunterschiede) nicht als statistisch signifikant verifiziert werden. Statistische Signifikanz ist nicht zwingend gleichbedeutend mit klinischer Relevanz, ebenso lässt sich am p-Wert nicht die Stärke eines Effektes ablesen (192). Liegt der p-Wert $\leq 0,05$, ist der Fehler 2. Art kleiner gleich 5 %. Unter dem Fehler 2. Art oder Beta-Fehler versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese fälschlicherweise beibehalten wird und ein tatsächlicher Merkmalsunterschied zwischen zwei Gruppen nicht erkannt wird (falsch-negative Ergebnisse).

Die Auswahl der Tests sowie die statistischen Berechnungen entstanden in Abstimmung mit dem Statistik-Service S² von Herrn Dr. rer. nat. Gladitz und seinen Institutsmitarbeitern, insbesondere Herrn Dipl.-Mathematiker S. Ribbecke, Schwedter Straße 225, 10435 Berlin.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich der Probanden und ophthalmologischen Grunddaten

In den folgenden Darstellungen soll zunächst die relativ gute Strukturgleichheit und Homogenität der Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Blutdruck und ophthalmologischer Befunde demonstriert werden.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 18 Patienten mit anti-CCP-positiver RA und arteriellem Hypertonus (w:m 16:2, Alter 43 – 60 LJ, Durchschnittsalter $55,3 \pm 4,31$ LJ), 21 Patienten mit arteriellem Hypertonus (w:m 16:5, Alter 45 – 60 LJ, Durchschnittsalter $54,2 \pm 4,18$ LJ) und 19 Kontrollprobanden (w:m 12:7, Alter 47 – 59 LJ, Durchschnittsalter $53,1 \pm 3,25$ LJ) untersucht. Signifikante Alters- und Geschlechtsunterschiede fanden sich nicht.

		Alter [Jahre]			
		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
männlich	N	2 (11%)	5 (24%)	7 (37%)	14
	Mittelwert	57,00	56,40	54,86	55,71
	Median	57,00	59,00	54,00	56,00
	Minimum	57	50	51	50
	Maximum	57	60	59	60
	STD	4,31	4,62	3,08	3,43
weiblich	N	16 (89%)	16 (76%)	12 (63%)	44
	Mittelwert	55,13	53,50	52,08	53,70
	Median	56,50	53,50	51,50	54,00
	Minimum	43	45	47	43
	Maximum	60	59	57	60
	STD	4,54	3,93	3,00	4,05
Total	N	18	21	19	58
	Mittelwert	55,33	54,19	53,11	54,19
	Median	57,00	54,00	53,00	54,00
	Minimum	43	45	47	43
	Maximum	60	60	59	60
	STD	4,31	4,18	3,25	3,98
Altersvergleich (Kruskal-Wallis-Test)		p=0,083			
Geschlechtsvergleich (Exakter Test n. Fisher)		p=0,172			

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppen

3.1.2 Blutdruckverhalten

Zur Behandlung des Bluthochdrucks wird eine umfassende Therapie benötigt. Die eingenommenen Medikamente sind in Tabelle 2 in Form ihrer Substanzklassenzugehörigkeit zusammengefasst, wobei Mehrfachnennungen möglich waren. Keiner der Kontrollprobanden erhielt eine antihypertensive Medikation.

	Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
ACE-Hemmer	7	12	0	19
Angiotensin II-Antagonisten	5	6	0	11
Kalziumantagonisten	1	2	0	3
Diuretikum	6	5	0	11
Betablocker	11	13	0	24
Total	30	38	0	68

Tabelle 2: Antihypertensivaprofil im Gruppenvergleich

Zwischen den Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks nachgewiesen werden. Tendenziell wiesen die Rheumapatienten die höchsten Blutdruckwerte und größten Amplituden auf.

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
RR systolisch [mmHg]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	135,56	131,67	125,53	130,86
	Median	137,50	130,00	125,00	130,00
	Minimum	110	110	110	110
	Maximum	160	155	150	160
	STD	12,71	14,61	11,89	13,58
	Kruskal-Wallis-Test	p=0,079			
RR diastolisch [mmHg]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	85,56	85,24	80,00	83,62
	Median	85,00	85,00	80,00	80,00
	Minimum	70	70	70	70
	Maximum	100	105	90	105
	STD	8,38	10,89	5,53	8,88
	Kruskal-Wallis-Test	p=0,109			
MAD [mmHg]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	102,22	100,71	95,18	99,37
	Median	104,17	100,00	95,00	98,33
	Minimum	83,33	83,33	83,33	83,33
	Maximum	120,00	120,00	108,33	120,00
	STD	9,29	11,38	7,22	9,84
	Kruskal-Wallis-Test	p=0,065			

Tabelle 3: Ergebnisse der Blutdruckmessung im Gruppenvergleich (RR systolisch = systolischer Blutdruck, RR diastolisch = diastolischer Blutdruck, MAD = mittlerer arterieller Blutdruck)

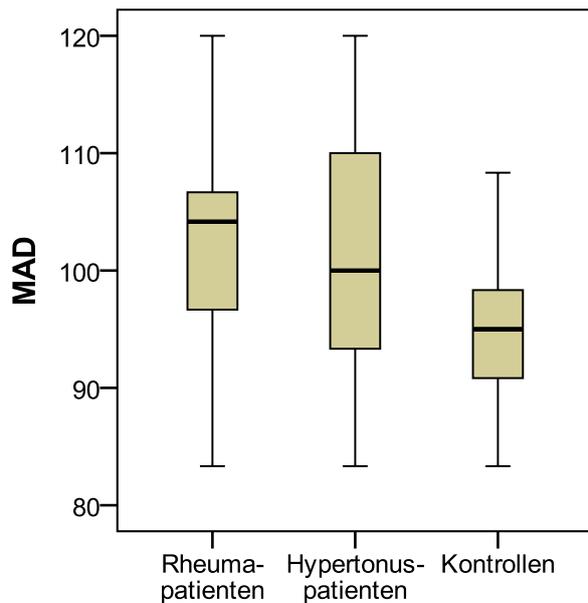


Abbildung 26: Darstellung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) in mmHg im Gruppenvergleich

Für die beiden Patientengruppen wurde die Krankheitsdauer des Bluthochdrucks verglichen, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zeigten.

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten
Erkrankungs- dauer Bluthochdruck [Jahre]	N	18	21
	Mittelwert	9,64	8,21
	Median	8,50	5,00
	Minimum	1	1
	Maximum	30	34
	STD	7,67	8,16
	Mann-Whitney-U-Test	p=0,428	

Tabelle 4: Krankheitsdauer des Bluthochdrucks im Vergleich zwischen Rheuma- und Hypertonusgruppe

3.1.3 Verteilung der Risikofaktoren ehemaliger Nikotinkonsum und BMI

Im Anamnesegespräch wurden die Patienten zur ihrem Körpergewicht, ihrer Körpergröße und früherem Rauchverhalten gefragt. Diabetiker wurden grundsätzlich ausgeschlossen, so dass dieser wichtige kardiovaskuläre Risikofaktor an dieser Stelle nicht berücksichtigt ist.

In der Rheumagruppe zeigt sich ein etwas höherer Anteil an ehemaligen Rauchern (61 % vs. 48 % vs. 42 %). Patienten der Rheumagruppe rauchten durchschnittlich am längsten, wohingegen die Kontrollprobanden durchschnittlich die längste Abstinenzzeit

aufweisen. Insgesamt unterscheiden sich die Gruppen jedoch nicht signifikant in der Gesamtzahl der Konsumjahre und nach dem Zeitpunkt des Konsumendes.

	Nikotinkonsum früher in Jahren			Zeit seit dem Aufhören in Jahren		
	Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen
N	11 (61%)	10 (48%)	8 (42%)	11 (61%)	10 (48%)	8 (42%)
Mittelwert	23,09	15,95	22,19	13,00	16,30	16,38
Median	25,00	13,75	24,50	9,00	11,50	13,50
Minimum	5	5	5	2	1	10
Maximum	40	30	34	31	40	37
STD	11,02	9,04	8,36	11,06	13,80	9,09
Kruskal-Wallis- Test	p=0,223			p=0,518		

Tabelle 5: Anteil ehemaliger Raucher und deren Rauchverhalten im Gruppenvergleich

Hinsichtlich des Body-Mass-Index (BMI), dem Verhältnis von Körpermasse zur Körpergröße, unterscheiden sich die Gruppen signifikant. Dabei haben die Patienten der Rheumagruppe mit durchschnittlich 31,1 kg/m² den höchsten, die Kontrollprobanden mit durchschnittlich 24,2 kg/m² den niedrigsten BMI.

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
BMI [kg/m²]	Mittelwert	31,11	28,25	24,20	27,81
	Median	31,70	26,90	24,40	26,90
	Minimum	19,8	20,9	19,2	19,2
	Maximum	39,1	35,9	30,8	39,1
	STD	5,36	4,40	3,04	5,11
	25%-Perzentil	29,40	25,30	22,00	23,90
	75%-Perzentil	34,00	30,80	26,10	30,90
	Kruskal-Wallis-Test	p=<0,001			

Tabelle 6: Body-Mass-Index (BMI) im Gruppenvergleich

Im Vergleich der Perzentile fällt auf, dass die Mehrheit der Kontrollprobanden formal „normalgewichtig“ ist. Die Hypertoniepatienten sind mehrheitlich „übergewichtig“, die Rheumapatienten unserer Studie weisen mehrheitlich einen formal „adipösen“ Ernährungszustand auf. Dies spiegelt sich auch durch signifikante Unterschiede in den Gruppenvergleichen, die in Tabelle 7 dargestellt sind, wider.

Kruskal-Wallis	Mann-Whitney-U-Test			Korrektur nach Bonferroni-Holm		
	Rh vs. HT	Rh vs. K	HT vs. K	Rh vs. HT	Rh vs. K	HT vs. K
<0,001	0,048	<0,001	0,006	0,048	<0,001	0,013

Tabelle 7: Statistische Signifikanzen (p-Werte) für den Body-Mass-Index (statistisch signifikante p-Werte sind rot hervorgehoben)

Zur besseren Übersicht sind die Ergebnisse grafisch in Abbildung 27 dargestellt.

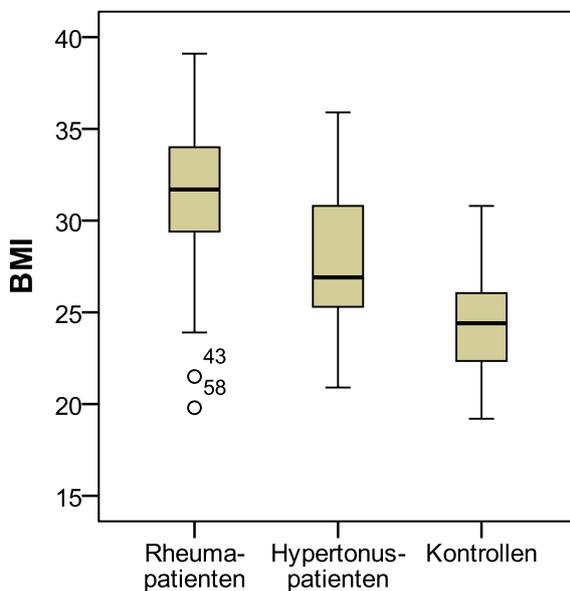


Abbildung 27: Darstellung des Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 im Gruppenvergleich

3.1.4 Ophthalmologische Befunde

Tabelle 8 zeigt die erhobenen Befunde der ophthalmologischen Screeninguntersuchung. Dabei wurde die Refraktion als sphärisches Äquivalent, der Visus mit und ohne Korrektur, das Verhältnis von Exkavationsfläche (Cup) zur Papillenfläche (Disc) als C/D-Ratio und der Augeninnendruck (P) mittels Goldmann-Tonometer untersucht. Durch die Festlegung strenger Ausschlusskriterien waren die Befunde inklusive der Beurteilung des vorderen Augenabschnitts (VAA) bei allen Studienteilnehmern unauffällig. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich für die genannten Parameter nicht.

		Sphärisches Äquivalent [dpt]	Visus sc	Visus cc	C/D-Ratio	P Goldmann [mmHg]
Rheuma- patienten	N	18	18	18	18	18
	Mittelwert	-0,38	0,73	1,08	0,39	13,02
	Median	-0,25	0,80	1,00	0,45	13,00
	Minimum	-3,00	0,10	0,80	0,00	8,66
	Maximum	1,50	1,25	1,25	0,60	20,00
	STD	1,39	0,33	0,14	0,21	2,94
Hypertonus- patienten	N	21	21	21	21	21
	Mittelwert	-0,57	0,70	1,14	0,40	13,00
	Median	-0,25	0,80	1,25	0,40	12,67
	Minimum	-3,00	0,10	0,90	0,10	7,00
	Maximum	2,50	1,25	1,25	0,60	18,00
	STD	1,44	0,42	0,13	0,19	2,83
Kontrollen	N	19	19	19	19	19
	Mittelwert	-0,45	0,77	1,14	0,37	12,31
	Median	-0,25	0,90	1,25	0,35	12,67
	Minimum	-2,75	0,10	1,00	0,10	9,00
	Maximum	2,25	1,25	1,25	0,60	17,33
	STD	1,25	0,35	0,13	0,17	2,72
Total	N	58	58	58	58	58
	Mittelwert	-0,47	0,73	1,12	0,38	12,78
	Median	-0,25	0,80	1,20	0,38	12,84
	Minimum	-3,00	0,10	0,80	0,00	7,00
	Maximum	2,50	1,25	1,25	0,60	20,00
	STD	1,34	0,37	0,13	0,18	2,80
Kruskal-Wallis-Test		p=0,864	p=0,820	p=0,336	p=0,838	p=0,741

Tabelle 8: Ophthalmologische Untersuchungsbefunde im Gruppenvergleich (Visus sc = unkorrigierter Visus, Visus cc = korrigierter Visus, C/D-Ratio = cup-to-disc ratio bzw. Flächenquotient aus Exkavationsfläche und Papillenfläche, P Goldmann = Augeninnendruck gemessen nach Goldmann)

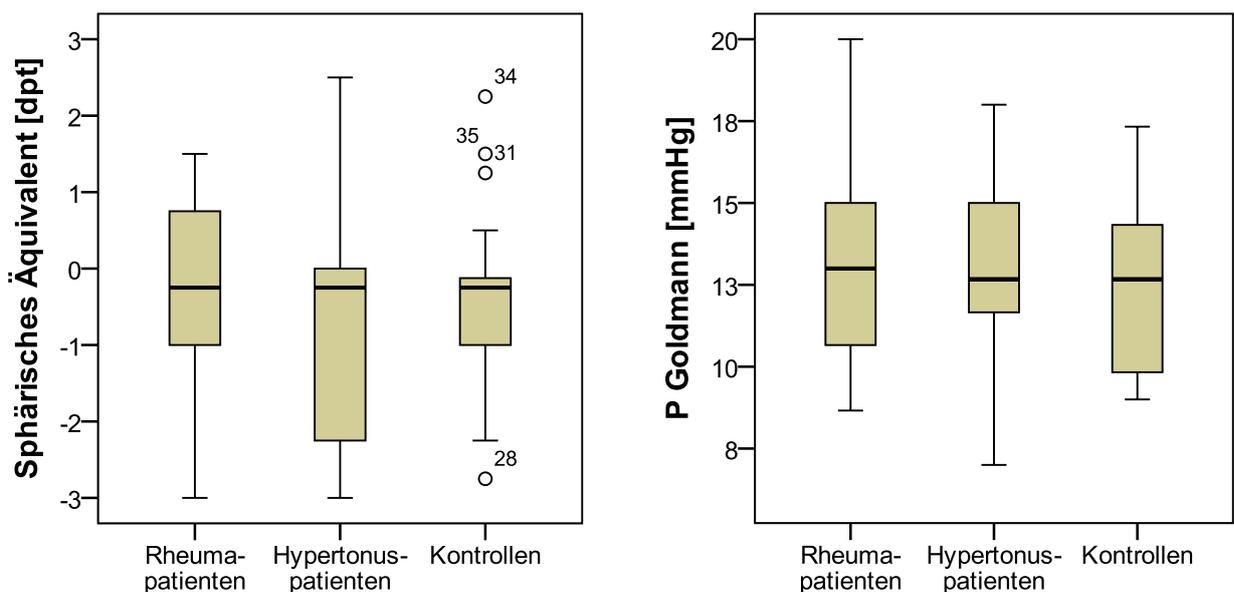


Abbildung 28: Darstellung des Sphärischen Äquivalents in Dioptrien (dpt) und der Augeninnendruckmessung nach Goldmann in mmHg im Gruppenvergleich

Auffälligkeiten des hinteren Augenabschnitts (HAA) fanden sich bei jeweils 13 Patienten der Rheuma- und Hypertonusgruppe. In allen Fällen handelte es sich um einen Fundus hypertonicus (FH) im Stadium 1, der sich durch enggestellte Netzhautgefäße und Kreuzungszeichen kennzeichnete. Da keiner der Kontrollprobanden Auffälligkeiten des Augenhintergrundes aufwies, kann ein statistisch signifikanter Unterschied für dieses nichtmetrische Merkmal beider Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied für die Häufigkeit des Auftretens eines Fundus hypertonicus im Vergleich der Patientengruppen untereinander fand sich allerdings nicht.

			Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
VAA	unauffällig	N	18	21	19	58
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
HAA	unauffällig	N	5	8	19	32
		%	27,8%	38,1%	100,0%	55,2%
	FH Grad 1	N	13	13	0	26
		%	72,2%	61,9%	0,0%	44,8%
	Gesamt	N	18	21	19	58
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 9: Auffälligkeiten des vorderen (VAA) und hinteren (HAA) Augenabschnitts inklusive Fundus hypertonicus (FH) im Gruppenvergleich

Fundus hypertonicus Grad 1	Exakter Test n. Fischer	Mann-Whitney-U-Test mit Korrektur nach Bonferoni-Holm		
		Rh vs. HT	Rh vs. K	HT vs. K
	p=<0,001	p=0,734	p=<0,001	p=<0,001

Tabelle 10: Statistische Signifikanzen (p-Werte) für den Fundus hypertonicus Grad 1 (statistisch signifikante p-Werte sind rot hervorgehoben)

3.1.5 Zentrale Hornhautdicke

Im Folgenden werden die Ergebnisse der zentralen Hornhautdicke in Mikrometern (μm) angegeben. Die Patienten der Rheumagruppe weisen mit durchschnittlich 620,4 μm die dicksten, die Kontrollprobanden mit durchschnittlich 574,9 die dünnsten zentralen Hornhautdicken auf. Im Gruppenpaarvergleich unterscheiden sich Rheumapatienten und Kontrollprobanden signifikant voneinander.

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Zentrale Hornhautdicke [μm]	Mittelwert	620,44	590,33	574,89	594,62
	Median	617,00	595,00	585,00	594,50
	Minimum	563,0	497,0	441,0	441,0
	Maximum	705,0	700,0	624,0	705,0
	STD	42,04	53,73	41,06	49,19
	25%-Perzentil	581,00	557,00	562,00	568,00
	75%-Perzentil	640,00	627,00	598,00	627,00
Kruskal-Wallis-Test		p=0,021			

Tabelle 11: Zentrale Hornhautdicke im Gruppenvergleich

Kruskal-Wallis	Mann-Whitney-U-Test			Korrektur nach Bonferroni-Holm		
	Rh vs. HT	Rh vs. K	HT vs. K	Rh vs. HT	Rh vs. K	HT vs. K
0,021	0,115	0,004	0,291	0,229	0,013	0,291

Tabelle 12: Statistische Signifikanzen (p -Werte) für die zentrale Hornhautdicke (statistisch signifikante p -Werte sind rot hervorgehoben)

Die applanatorisch gemessenen Augeninnendruckwerte nach Goldmann wurden nach den im Methodenteil beschriebenen Prinzipien an die Hornhautdicke adaptiert. Signifikante Unterschiede für die dementsprechend korrigierten Augeninnendruckwerte ergaben sich im Gruppenvergleich nicht ($p=0,392$).

3.2 Krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten mit RA

Aufgrund der Einschlusskriterien wurde bei allen 18 Patienten mit RA ein erhöhter anti-CCP-Antikörpertiter im Serum nachgewiesen. Bei 9 Patienten gelang außerdem der serologische Nachweis des Rheumafaktors. Die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei 11,8 Jahren.

Rheumatologische Parameter											
Pat.	G	Alter	anti-CCP-Ak	Referenzwert	relative CCP-Erhöpfung	Rheumafaktor	MST	FFbH	DAS-28	Krankheitsdauer	Therapie
R1	w	59	868	25	34,72	positiv	60	39	4,8	21	Biologikum + MTX
R2	w	53	200	7	28,57	positiv	45	72	4,0	6	MTX
R3	w	60	92,2	25	3,69	negativ	15	44	5,9	5	Biologikum + MTX
R4	w	59	45,8	2,9	15,79	negativ	20	42	6,4	11	Biologikum
R5	w	47	7,2	2,9	2,48	positiv	150	69	5,2	1	MTX
R6	w	57	328	2,9	113,10	negativ	150	3	7,5	11	symptomatisch
R7	m	57	859	7	122,71	positiv	0	92	1,3	4	MTX
R8	w	58	8,5	2,9	2,93	negativ	17,5	44	2,6	30	Biologikum
R9	w	54	5,1	2,9	1,76	negativ	0	78	4,7	15	MTX
R10	m	57	14,3	7	2,04	positiv	0	89	3,1	5	MTX
R11	w	43	34	7	4,86	positiv	60	33	5,6	3	MTX
R12	w	58	185,8	2,9	64,07	positiv	52,5	72	5,2	29	MTX
R13	w	53	29,6	25	1,18	negativ	15	39	6,6	1	MTX
R14	w	57	63,2	2,9	21,79	positiv	0	100	1,8	17	DMARD ≠ MTX
R15	w	55	3,9	2,9	1,34	negativ	75	78	6,2	2	MTX
R16	w	55	24	7	3,43	negativ	60	64	5,3	12	Biologikum
R17	w	58	3,4	2,9	1,17	positiv	150	25	6,7	15	DMARD ≠ MTX
R18	w	56	29,8	2,9	10,28	negativ	45	36	6,1	24	MTX

Tabelle 13: Krankheitsspezifische Charakteristika der Rheumagruppe (G = Geschlecht, Alter in Jahren, anti-CCP-Ak in U/l, Referenzwert der anti-CCP-Ak in U/l, MST = Morgensteifigkeit in Minuten, FFbH = Funktionskapazität in Prozent, DAS-28 = Disease Activity Score 28, Krankheitsdauer in Jahren)

Für die Bestimmung der anti-CCP-Antikörper existieren laborabhängig unterschiedliche Testmethoden mit unterschiedlichen Referenzwerten. Aus diesem Grunde lagen für die Rheumapatienten verschiedene obere Normgrenzen (< 2,9 U/l: N = 10, < 7 U/l: N = 5, < 25 U/l: N = 3) und absolute Titerhöhen vor. Um den Einfluss der Titerhöhe innerhalb dieses Patientenkollektivs dennoch miteinander vergleichen zu können, wurden die Titerhöhen in Relation zur oberen Normgrenze gesetzt und als Vielfaches im Sinne einer relativen anti-CCP-Erhöpfung ausgedrückt. Als „hochpositiv“ werden Antikörpertiter, die um mehr als das Dreifache oberhalb der Norm liegen, bezeichnet.

3.2.1 Krankheitsspezifische Parameter

Im Folgenden sind krankheitsspezifische Parameter der Rheumagruppe wie Indices zur Selbsteinschätzung, Morgensteifigkeit in Minuten (min), Funktionskapazität in Prozent (%) und Beurteilung der Krankheitsaktivität aufgeführt.

	NRS Schmerz	NRS Krankheitsaktivität	MST	FFbH	DAS-28
N	18	18	18	18	18
Mittelwert	5,28	4,28	50,83	56,63	4,94
Median	5,00	4,50	45,00	54,15	5,26
Minimum	0	0	0	2,8	1,25
Maximum	8	8	150	100,0	7,48
STD	2,22	2,70	51,66	26,31	1,76

Tabelle 14: Krankheitsspezifische Selbstbeurteilungsparameter der Rheumagruppe (NRS = numerische Rating-Skala, MST = Morgensteifigkeit in Minuten, FFbH = Funktionskapazität in Prozent, DAS-28 = Disease Activity Score 28)

Die folgenden Abbildungen veranschaulichen die Häufigkeitsverteilungen der ermittelten Werte und ihre Normalverteilungskurven.

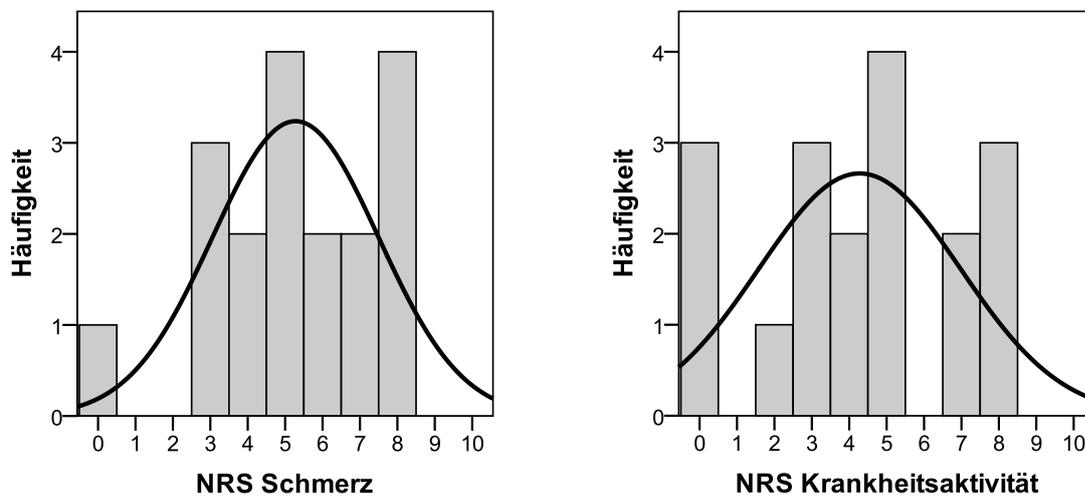


Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung und Normalverteilungskurve der Selbstbeurteilungsparameter auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) für Schmerz und die empfundene Krankheitsaktivität in den letzten 7 Tagen

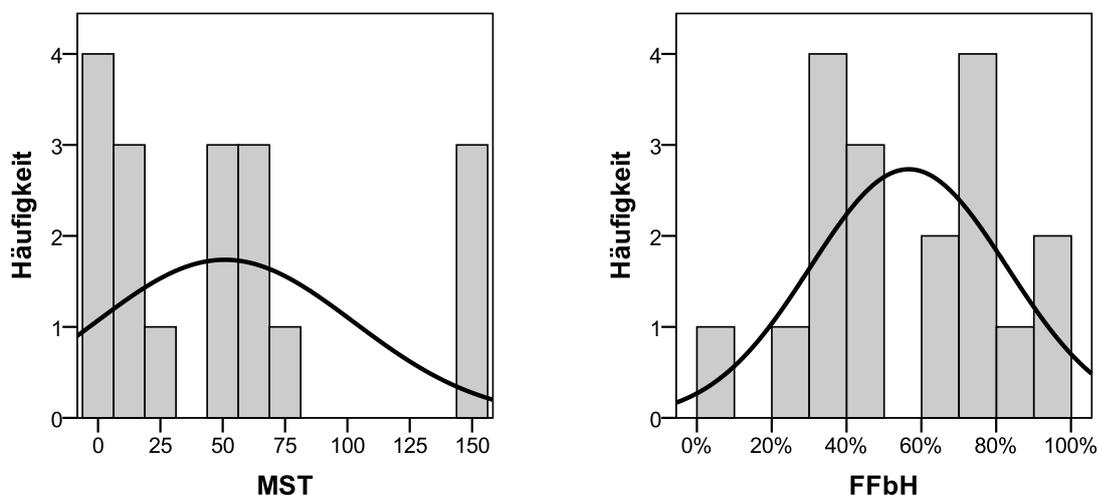


Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung und Normalverteilungskurve der Angaben zur Morgensteifigkeit (MST) in Minuten und Funktionskapazität (FFbH) in Prozent

In Tabelle 15 sind die DAS-28-Werte nach ihren Kategorien eingeteilt und in Abbildung 31 in ihrer Häufigkeitsverteilung dargestellt. Mit 61 % zeigt die Mehrheit der Rheumapatienten eine hohe Krankheitsaktivität.

	DAS-28				
	keine Aktivität	geringe Aktivität	mäßige Aktivität	hohe Aktivität	Total
N	3 (16,7%)	1 (5,5%)	3 (16,7%)	11 (61,1%)	18
Mittelwert	1,86	3,11	4,50	6,06	4,94
Median	1,75	3,11	4,68	6,12	5,26
Minimum	1,25	3,11	4,01	5,19	1,25
Maximum	2,58	3,11	4,82	7,48	7,48
STD	0,67	-	0,43	0,72	1,76

Tabelle 15: Einteilung der DAS-28-Werte nach Kategorien der Krankheitsaktivität

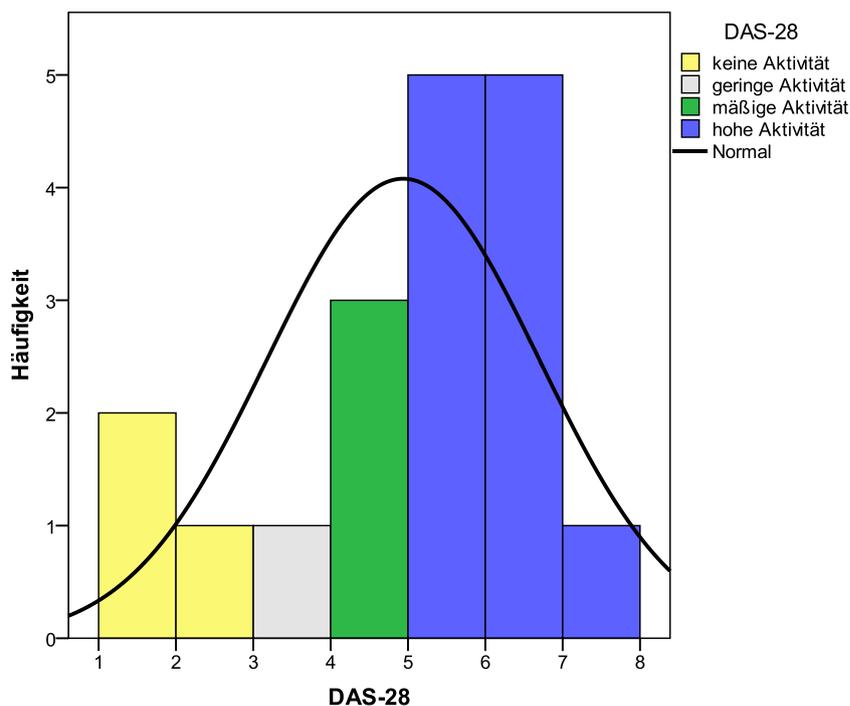


Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung und Normalverteilungskurve des DAS-28

Für Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität konnten sowohl sehr hohe als auch niedrige relative anti-CCP-Erhöhungen verzeichnet werden. Eine Abhängigkeit der Krankheitsaktivität zur relativen Erhöhung der anti-CCP-Antikörper fand sich in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht.

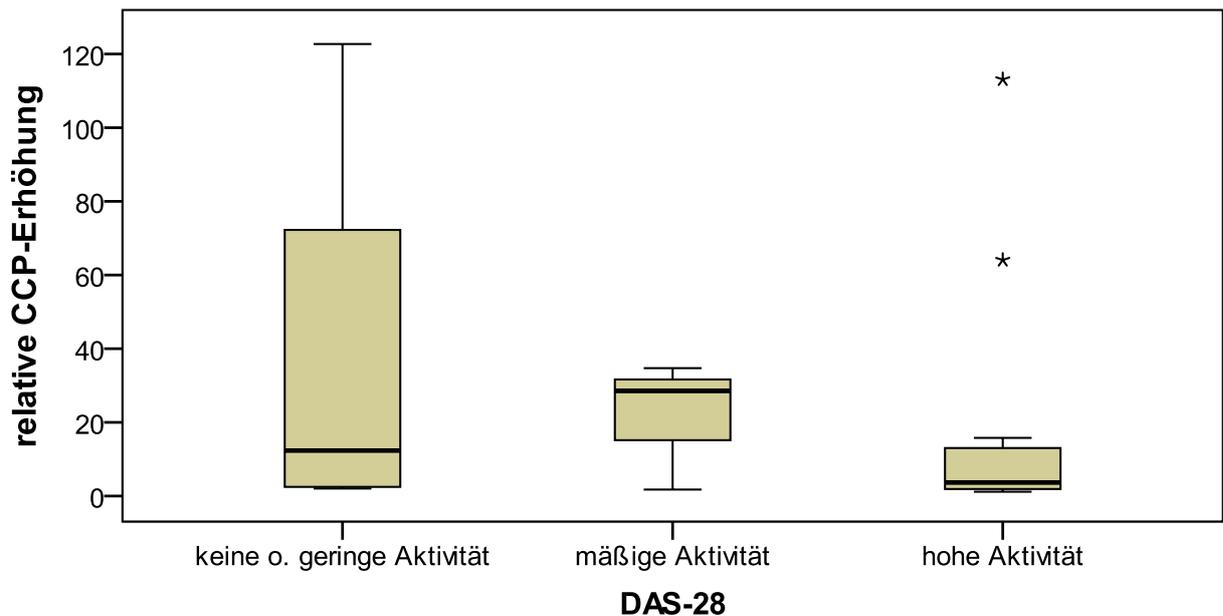


Abbildung 32: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Krankheitsaktivität (DAS-28) und relativer Erhöhung der anti-CCP-Ak

3.2.2 Therapie

Im Rahmen des Anamnesegespräches wurde die aktuelle Medikation zur Behandlung der RA eruiert und folgenden Kategorien bzw. Behandlungsformen zugeordnet:

- symptomatische Therapie inklusive niedrigdosierten Glukokortikoiden (N = 1)
- immunmodulatorische DMARD-Therapie ohne Methotrexat (MTX) (N = 2)
- immunmodulatorische Methotrexattherapie (N = 10)
- Biologikatherapie (N = 3)
- Biologikatherapie in Kombination mit Methotrexat (N = 2)

94 % der Rheumapatienten erhielten eine Basistherapie. Ein Zusammenhang zwischen der aktuellen Krankheitsaktivität und der Art der eingenommenen Basistherapie konnte für das untersuchte Patientenkollektiv nicht aufgezeigt werden. Nur ein Patient wurde symptomatisch behandelt, wobei sich dieser durch eine besonders hohe Krankheitsaktivität kennzeichnete. Aus welchem Grund bei diesem Patienten nicht auf andere Behandlungsformen zurückgegriffen wurde, ist nicht bekannt. Ferner wiesen auch Patienten unter Biologikatherapie hohe rheumatische Aktivitäten auf, was einerseits auf die Notwendigkeit intensiver Behandlungsformen bei hoher entzündlicher Aktivität, andererseits auf den noch ausstehenden erwarteten Behandlungserfolg schließen lässt.

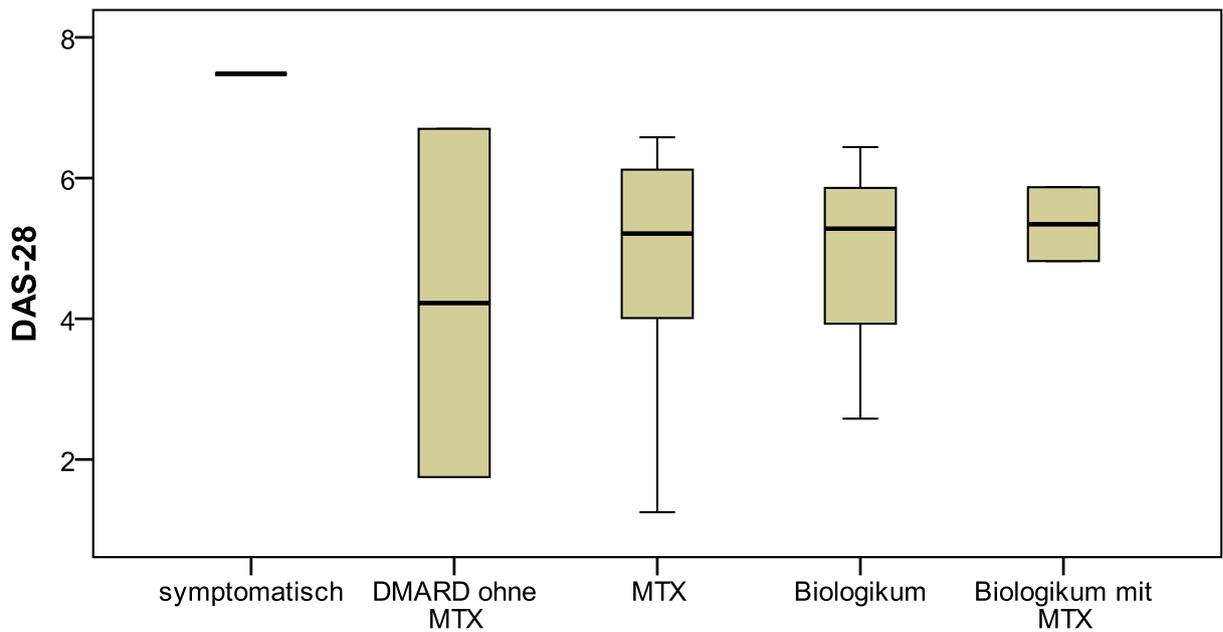


Abbildung 33: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Behandlungsform und Krankheitsaktivität (DAS-28)

In der folgenden Darstellung sind die Behandlungsformen gegen die relative Erhöhung der anti-CCP-Ak aufgetragen. Eine Abhängigkeit zwischen den beiden Variablen kann in dem untersuchten Kollektiv nicht verzeichnet werden. Ob Patienten ohne Basistherapie tatsächlich deutlich höhere anti-CCP-Ak aufweisen, lässt sich anhand nur eines Patienten in dieser Gruppe an dieser Stelle für unser Patientenkollektiv nicht beurteilen und ist aber aufgrund der theoretischen Erkenntnisse auch nicht zu erwarten.

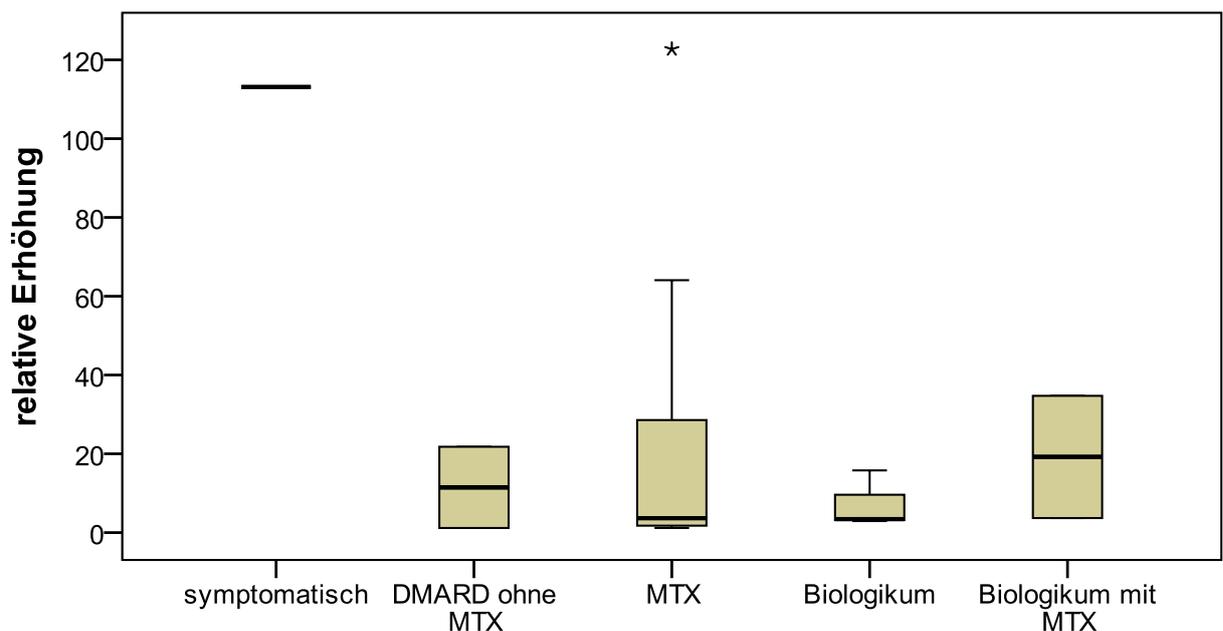


Abbildung 34: Darstellung des Zusammenhangs zwischen Behandlungsform und relativer Erhöhung der anti-CCP-Ak

3.3 Auswertung der optischen Kohärenztomografie

3.3.1 Ergebnisse der retinalen Nervenfaserschichtdicke

In den folgenden Tabellen werden die Messungen der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit dem OCT in den Einzelsektoren (S = superior, I = inferior, N = nasal, T = temporal) und im Gesamtdurchschnitt (AvgThick) dargestellt. Alle Werte werden dabei in Mikrometern (μm) angegeben. Anschließend werden die Verhältnisse der Einzelsektoren zueinander aufgeführt, wobei teilweise die Maximalwerte des Sektors (max), teilweise die Durchschnittswerte eines Sektors (avg) verwendet wurden.

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Iavg [μm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	124,67	124,19	116,79	121,91
	Median	129,50	127,00	115,00	126,00
	Minimum	94	100	88	88
	Maximum	159	158	147	159
	STD	18,86	15,79	16,14	17,00

Tabelle 16: Durchschnittliche retinale Nervenfaserschichtdicke im inferioren Quadranten (Iavg)

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Savg [μm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	116,11	111,05	108,74	111,86
	Median	116,50	110,00	107,00	110,50
	Minimum	86	88	87	86
	Maximum	148	140	150	150
	STD	17,78	14,06	16,20	15,99

Tabelle 17: Durchschnittliche retinale Nervenfaserschichtdicke im superioren Quadranten (Savg)

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Navg [μm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	77,39	71,90	68,95	72,64
	Median	76,00	67,00	64,00	72,50
	Minimum	46	45	53	45
	Maximum	102	101	107	107
	STD	15,30	18,08	14,22	16,13

Tabelle 18: Durchschnittliche retinale Nervenfaserschichtdicke im nasalen Quadranten (Navg)

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Tavg [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	64,28	66,62	65,26	65,45
	Median	62,00	66,00	65,00	65,00
	Minimum	49	53	49	49
	Maximum	88	87	95	95
	STD	12,31	8,62	11,66	10,73

Tabelle 19: Durchschnittliche retinale Nervenfaserschichtdicke im temporalen Quadranten (Tavg)

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
AvgThick [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	95,61	93,45	89,97	92,98
	Median	96,58	91,66	90,39	92,64
	Minimum	70	74	73	70
	Maximum	115	113	103	115
	STD	11,94	9,14	8,16	9,90

Tabelle 20: Durchschnittliche gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke (AvgThick)

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Smax [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	150,06	146,29	141,00	145,72
	Median	152,00	151,00	142,00	146,50
	Minimum	118	108	122	108
	Maximum	178	191	171	191
	STD	18,26	18,98	13,18	17,15

Tabelle 21: Maximale retinale Nervenfaserschichtdicke im superioren Quadranten (Smax)

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Imax [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	159,33	154,76	154,05	155,95
	Median	159,50	152,00	160,00	157,50
	Minimum	122	124	122	122
	Maximum	199	197	188	199
	STD	23,73	16,81	18,53	19,52

Tabelle 22: Maximale retinale Nervenfaserschichtdicke im inferioren Quadranten (Imax)

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Max-Min [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	124,61	122,52	122,53	123,17
	Median	122,50	120,00	123,00	122,50
	Minimum	84	98	93	84
	Maximum	160	159	153	160
	STD	21,23	16,00	15,32	17,30

Tabelle 23: Differenz aus maximaler und minimaler Schichtdicke aller Quadranten (Max-Min)

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
I_{max}/S_{max}	N	18	21	19	58
	Mittelwert	1,07	1,07	1,10	1,08
	Median	1,07	1,08	1,07	1,08
	Minimum	0,69	0,77	0,88	0,69
	Maximum	1,27	1,37	1,32	1,37
	STD	0,14	0,17	0,16	0,16

Tabelle 24: Verhältnis aus maximaler Schichtdicke des inferioren zum superioren Quadranten

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
S_{max}/I_{max}	N	18	21	19	58
	Mittelwert	0,96	0,95	0,93	0,95
	Median	0,93	0,93	0,93	0,93
	Minimum	0,79	0,73	0,76	0,73
	Maximum	1,46	1,29	1,13	1,46
	STD	0,15	0,16	0,13	0,15

Tabelle 25: Verhältnis aus maximaler Schichtdicke des superioren zum inferioren Quadranten

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
S_{max}/T_{avg}	N	18	21	19	58
	Mittelwert	2,40	2,22	2,22	2,28
	Median	2,36	2,23	2,17	2,24
	Minimum	1,80	1,66	1,57	1,57
	Maximum	3,29	2,98	2,98	3,29
	STD	0,47	0,35	0,43	0,42

Tabelle 26: Verhältnis aus maximaler Schichtdicke des superioren Quadranten zur durchschnittlichen Schichtdicke des temporalen Quadranten (S_{max}/T_{avg})

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
I_{max}/T_{avg}	N	18	21	19	58
	Mittelwert	2,55	2,36	2,41	2,44
	Median	2,43	2,34	2,35	2,35
	Minimum	1,90	1,75	1,62	1,62
	Maximum	3,77	3,45	3,25	3,77
	STD	0,56	0,41	0,42	0,46

Tabelle 27: Verhältnis aus maximaler Schichtdicke des inferioren Quadranten zur durchschnittlichen Schichtdicke des temporalen Quadranten (I_{max}/T_{avg})

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
S_{max}/N_{avg}	N	18	21	19	58
	Mittelwert	1,99	2,13	2,12	2,08
	Median	1,90	2,04	2,10	2,04
	Minimum	1,53	1,47	1,38	1,38
	Maximum	2,81	3,33	2,81	3,33
	STD	0,37	0,49	0,43	0,43

Tabelle 28: Verhältnis aus maximaler Schichtdicke des superioren Quadranten zur durchschnittlichen Schichtdicke des nasalen Quadranten (S_{max}/N_{avg})

3.3.2 Statistische Auswertung der retinalen Nervenfaserschichtdicke

Zur besseren Übersicht der Einzelmerkmale im Gruppenvergleich wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen jeder Variable in der gesonderten Tabelle 29 aufgeführt. Eine zusammenfassende Übersicht der mittleren Ränge aller untersuchten Merkmale findet sich am Ende des Ergebnisteils auf Seite 116.

Die durchschnittliche retinale Nervenfaserschichtdicke beträgt in der Rheumagruppe 95,61 μm (STD \pm 11,94 μm), in der Hypertonusgruppe 93,45 μm (STD \pm 9,14 μm) und in der Kontrollgruppe 89,97 μm (STD \pm 8,16 μm). Sie liegt für alle Gruppen im Normbereich im Vergleich zur altersentsprechenden Datenbank und wurde somit „grün“ klassifiziert. Bis auf den temporalen Sektor weisen die Rheumapatienten auch in den Einzelquadranten die tendenziell größten durchschnittlichen Schichtdicken, gefolgt von den Hypertonuspatienten und den Kontrollprobanden, auf. Die ISNT-Regel wird bei allen Gruppen eingehalten. Die Abbildungen 35, 36 und 37 veranschaulichen die Ergebnisse.

	Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
lavg	124,67 \pm 18,86	124,19 \pm 15,79	116,79 \pm 16,14	121,91 \pm 17,00
Savg	116,11 \pm 17,78	111,05 \pm 14,06	108,74 \pm 16,20	111,86 \pm 15,99
Navg	77,39 \pm 15,30	71,90 \pm 18,08	68,95 \pm 14,22	72,64 \pm 16,13
Tavg	64,28 \pm 12,31	66,62 \pm 8,62	65,26 \pm 11,66	65,45 \pm 10,73
AvgThick	95,61 \pm 11,94	93,45 \pm 9,14	89,97 \pm 8,16	92,98 \pm 9,90
Smax	150,06 \pm 18,26	146,29 \pm 18,98	141,00 \pm 13,18	145,72 \pm 17,15
lmax	159,33 \pm 23,73	154,76 \pm 16,81	154,05 \pm 18,53	155,95 \pm 19,52
Max-Min	124,61 \pm 21,23	122,52 \pm 16,00	122,53 \pm 15,32	123,17 \pm 17,30
lmax/Smax	1,07 \pm 0,14	1,07 \pm 0,17	1,10 \pm 0,16	1,08 \pm 0,16
Smax/lmax	0,96 \pm 0,15	0,95 \pm 0,16	0,93 \pm 0,13	0,95 \pm 0,15
Smax/Tavg	2,40 \pm 0,47	2,22 \pm 0,35	2,22 \pm 0,43	2,28 \pm 0,42
lmax/Tavg	2,55 \pm 0,56	2,26 \pm 0,41	2,41 \pm 0,42	2,44 \pm 0,46
Smax/Navg	1,99 \pm 0,37	2,13 \pm 0,49	2,41 \pm 0,43	2,08 \pm 0,43

Tabelle 29: Übersicht der Merkmale der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit Mittelwert und Standardabweichung im Gruppenvergleich

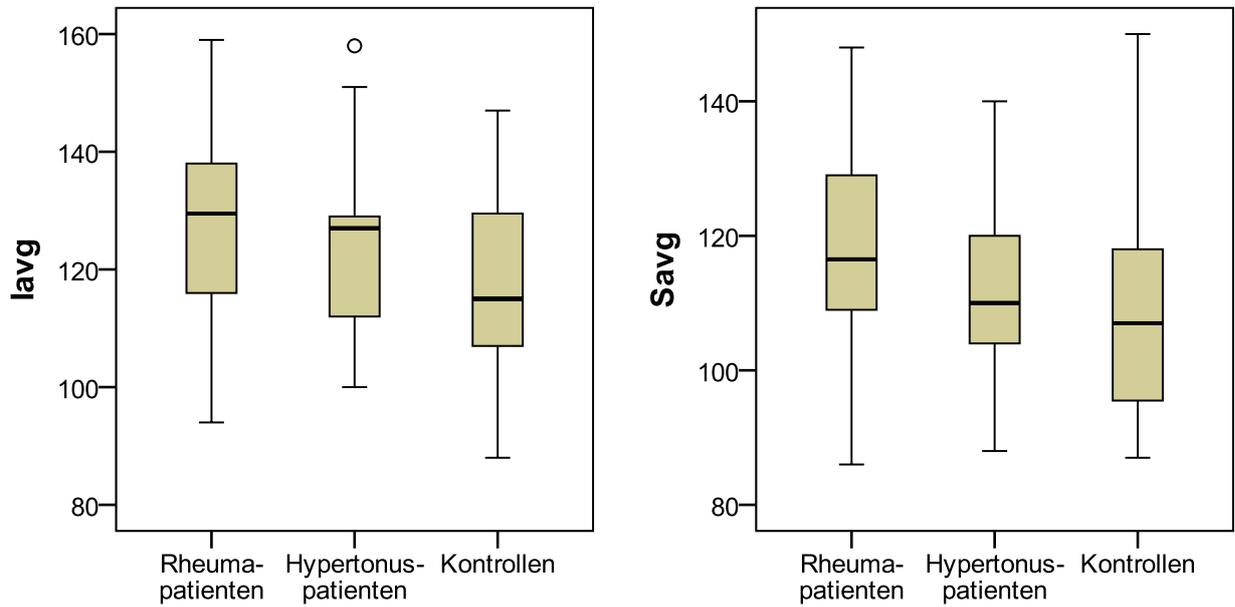


Abbildung 35: Darstellung der durchschnittlichen retinalen Nervenfaserschichtdicke in μm im inferioren (lavg) und superioren (Savg) Quadranten im Gruppenvergleich

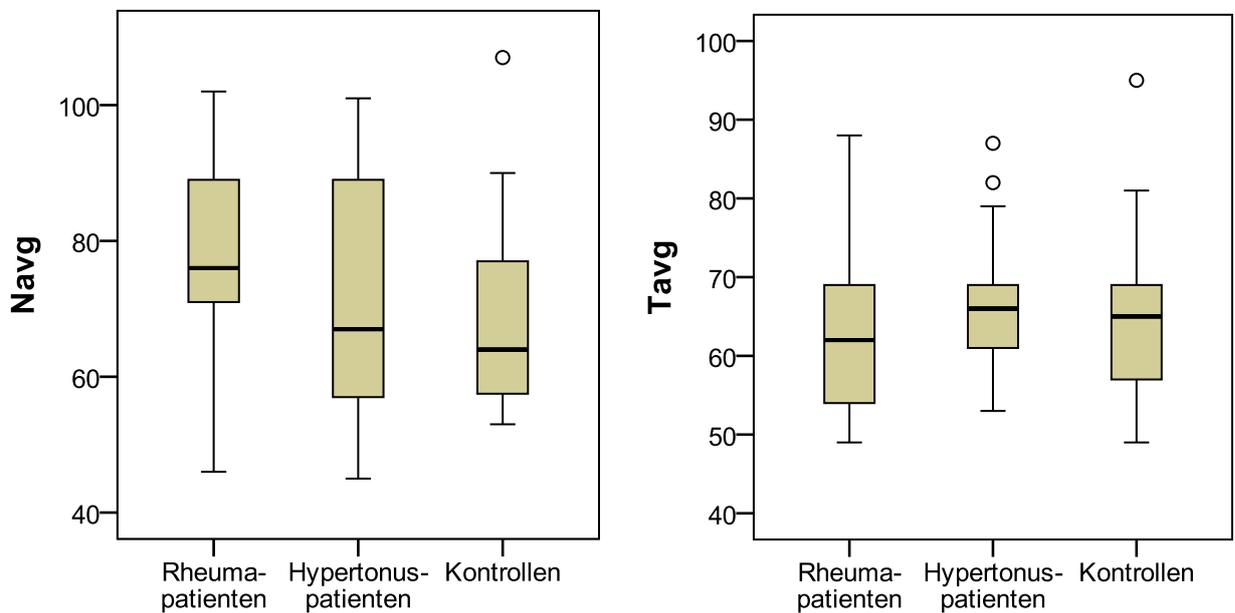


Abbildung 36: Darstellung der durchschnittlichen retinalen Nervenfaserschichtdicke in μm im nasalen (Navg) und temporalen (Tavg) Quadranten im Gruppenvergleich

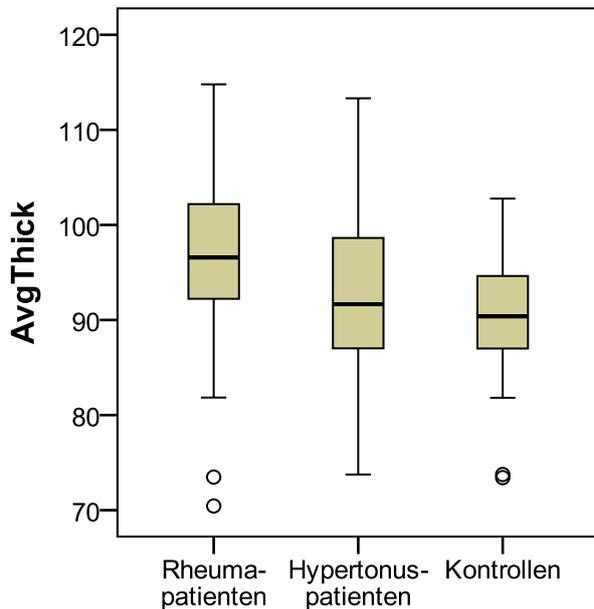


Abbildung 37: Darstellung der gesamten durchschnittlichen retinalen Nervenfaserschichtdicke in μm (AvgThick) im Gruppenvergleich

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde zunächst für jedes Merkmal orientierend mit dem Kruskal-Wallis-Test nach Unterschieden gesucht. Anschließend erfolgten die Gruppenpaarvergleiche mit dem Mann-Whitney-U-Test, dessen Ergebnisse aufgrund des multiplen Testens mit der Korrekturmethode nach Bonferroni-Holm adjustiert werden mussten. Die adjustierten Werte sind letztlich für die Beurteilung der Signifikanz im Gruppenpaarvergleich relevant. Zur übersichtlichen Darstellung sind die ermittelten Signifikanzen für jedes Merkmal in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	Kruskal-Wallis	Mann-Whitney-U-Test			Korrektur nach Bonferroni-Holm		
		Rh vs. HT	Rh vs. K	HT vs. K	Rh vs. HT	Rh vs. K	HT vs. K
lavg	0,317	0,735	0,149	0,261	0,735	0,446	0,521
Savg	0,377	0,278	0,230	0,533	0,556	0,690	0,533
Navg	0,273	0,310	0,091	0,714	0,620	0,274	0,714
Tavg	0,537	0,290	0,670	0,464	0,870	0,670	0,928
AvgThick	0,140	0,278	0,060	0,267	0,278	0,179	0,534
Smax	0,173	0,446	0,075	0,213	0,446	0,226	0,425
lmax	0,767	0,463	0,605	0,968	1,000	1,000	0,968
Max-Min	0,974	0,833	0,855	0,989	1,000	1,000	0,989
lmax/Smax	0,927	0,921	0,761	0,725	0,921	1,000	1,000
Smax/lmax	0,926	0,921	0,773	0,714	0,921	1,000	1,000
Smax/Tavg	0,390	0,185	0,294	0,828	0,556	0,589	0,828
lmax/Tavg	0,685	0,406	0,659	0,626	1,000	0,659	1,000
Smax/Navg	0,531	0,390	0,281	0,871	0,780	0,842	0,871

Tabelle 30: Statistische Signifikanzen (p-Werte) für die Merkmale der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit dem OCT

Für die untersuchten Rheumapatienten ergaben sich im Vergleich zu den Hypertonuspatienten und Kontrollprobanden keine signifikanten Unterschiede für die retinale Nervenfaserschichtdicke mit dem OCT.

3.3.3 Ergebnisse der Makulaschichtdicke

Wie im Methodenteil beschrieben, hat sich zur Untersuchung und Beschreibung der Makulaschichtdicke ein Modell aus 9 Sektoren etabliert. Durch konzentrische Kreise mit einem Durchmesser von 1, 3 und 6 Millimetern (mm) um das Zentrum der Makula sowie den physiologisch angeordneten Quadranten (superior, inferior, temporal, nasal) werden diese genau definiert. Auf diese Weise kann die Makulaschichtdicke für einen zentralen Sektor (zentral) sowie für jeweils einen inneren und äußeren Quadrantensektor (z.B. temporal innen, temporal außen) bestimmt werden.

Die Ergebnisse der 9 Einzelsektoren der Makulaschichtdicke in Mikrometern (μm) sowie das Gesamtvolumen der Makula innerhalb der äußeren Sektorengrenzen in Kubikmillimetern (mm^3) werden in den folgenden Tabellen im Gruppenvergleich aufgeführt.

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
zentral [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	205,72	214,19	215,26	211,91
	Median	211,00	220,00	212,00	215,00
	Minimum	171	152	171	152
	Maximum	240	247	268	268
	STD	21,28	25,29	29,73	25,62

Tabelle 31: Makulaschichtdicke im zentralen Sektor im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
superior innen [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	270,72	272,38	275,16	272,78
	Median	269,50	276,00	275,00	274,50
	Minimum	248	235	256	235
	Maximum	297	291	308	308
	STD	14,07	15,61	14,11	14,52

Tabelle 32: Makulaschichtdicke im inneren superioren Sektor im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
superior außen [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	231,56	236,43	238,16	235,48
	Median	229,00	237,00	236,00	236,00
	Minimum	211	212	220	211
	Maximum	255	281	249	281
	STD	13,99	15,02	8,11	12,88

Tabelle 33: Makulaschichtdicke im äußeren superioren Sektor im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
inferior innen [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	270,28	269,62	276,32	272,02
	Median	269,00	272,00	276,00	273,50
	Minimum	238	216	248	216
	Maximum	297	288	306	306
	STD	15,54	17,81	13,92	15,93

Tabelle 34: Makulaschichtdicke im inneren inferioren Sektor im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
inferior außen [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	230,61	230,57	231,05	230,74
	Median	230,50	231,00	229,00	229,50
	Minimum	206	207	208	206
	Maximum	255	249	259	259
	STD	14,96	10,72	12,53	12,52

Tabelle 35: Makulaschichtdicke im äußeren inferioren Sektor im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
nasal innen [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	273,39	273,71	277,00	274,69
	Median	274,50	278,00	277,00	277,50
	Minimum	241	226	243	226
	Maximum	303	297	311	311
	STD	17,14	19,27	19,51	18,46

Tabelle 36: Makulaschichtdicke im inneren nasalen Sektor im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
nasal außen [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	251,06	251,67	252,95	251,90
	Median	250,50	253,00	251,00	251,00
	Minimum	233	225	231	225
	Maximum	272	281	283	283
	STD	12,39	13,83	14,18	13,30

Tabelle 37: Makulaschichtdicke im äußeren nasalen Sektor im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
temporal innen [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	257,56	259,81	264,21	260,55
	Median	257,50	263,00	263,00	260,50
	Minimum	229	222	242	222
	Maximum	282	281	293	293
	STD	12,55	17,27	13,67	14,77

Tabelle 38: Makulaschichtdicke im inneren temporalen Sektor im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
temporal außen [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	216,11	220,48	221,47	219,45
	Median	216,00	221,00	220,00	220,00
	Minimum	186	199	196	186
	Maximum	246	244	249	249
	STD	16,23	12,45	12,34	13,65

Tabelle 39: Makulaschichtdicke im äußeren temporalen Sektor im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Gesamt- volumen [mm ³]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	6,77	6,84	6,89	6,83
	Median	6,87	6,94	6,84	6,89
	Minimum	6,22	6,30	6,48	6,22
	Maximum	7,27	7,24	7,56	7,56
	STD	0,35	0,30	0,27	0,31

Tabelle 40: Gesamtvolumen der Makula im Gruppenvergleich

3.3.4 Statistische Auswertung der Makulaschichtdicke

Zur besseren Übersicht wurden alle untersuchten Merkmale noch einmal hinsichtlich ihrer Mittelwerte und Standardabweichungen zusammengefasst.

	Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
zentral	205,72 ± 21,28	214,19 ± 25,29	215,26 ± 29,73	211,91 ± 25,62
superior innen	270,72 ± 14,07	272,38 ± 15,61	275,16 ± 14,11	272,78 ± 14,52
superior außen	231,56 ± 13,99	236,43 ± 15,02	238,16 ± 8,11	235,48 ± 12,88
inferior innen	270,28 ± 15,54	269,62 ± 17,81	276,32 ± 13,92	272,02 ± 15,93
inferior außen	230,61 ± 14,96	230,57 ± 10,72	231,05 ± 12,53	230,74 ± 12,52
nasal innen	273,39 ± 17,14	273,71 ± 19,27	277,00 ± 19,51	274,69 ± 18,46
nasal außen	251,06 ± 12,39	251,67 ± 13,83	252,95 ± 14,18	251,90 ± 13,30
temporal innen	257,56 ± 12,55	259,81 ± 17,27	264,21 ± 13,67	260,55 ± 14,77
temporal außen	216,11 ± 16,23	220,48 ± 12,45	221,47 ± 12,34	219,45 ± 13,65
Gesamtvolumen	6,77 ± 0,35	6,84 ± 0,30	6,89 ± 0,27	6,83 ± 0,31

Tabelle 41: Übersicht der Merkmale der Makulaschichtdicke mit Mittelwert und Standardabweichung im Gruppenvergleich

Beim Betrachten der Ergebnisse zeigen Hypertonus- und Kontrollprobanden die tendenziell größten Schichtdicken, die Rheumapatienten bis auf den inferior äußeren Quadranten die tendenziell kleinsten Schichtdicken der Makularegion. Die Werte lagen jedoch im Vergleich aller Gruppen eng beieinander, so dass statistische Unterschiede nicht zu erwarten waren. In der statistischen Auswertung fanden sich demzufolge keine signifikanten Unterschiede für die Makulaschichtdicke mit dem OCT. In Tabelle 42 sind die ermittelten Signifikanzen der einzelnen Merkmale aufgeführt.

	Kruskal-Wallis	Mann-Whitney-U-Test			Korrektur nach Bonferroni-Holm		
		Rh vs. HT	Rh vs. K	HT vs. K	Rh vs. HT	Rh vs. K	HT vs. K
zentral	0,417	0,128	0,513	0,882	0,384	1,000	0,882
superior innen	0,596	0,345	0,412	1,000	1,000	0,824	1,000
superior außen	0,231	0,317	0,091	0,439	0,634	0,274	0,439
inferior innen	0,419	0,767	0,236	0,290	0,767	0,707	0,580
inferior außen	0,993	0,978	0,988	0,881	1,000	0,988	1,000
nasal innen	0,862	0,811	0,553	0,818	1,000	1,000	0,818
nasal außen	0,899	0,789	0,738	0,684	0,789	1,000	1,000
temporal innen	0,461	0,508	0,186	0,655	1,000	0,558	0,655
temporal außen	0,516	0,390	0,254	0,978	0,780	0,763	0,978
Gesamtvolumen	0,778	0,652	0,533	0,551	0,652	1,000	1,000

Tabelle 42: Statistische Signifikanzen (p-Werte) für die Merkmale der Makulaschichtdicke mit dem OCT

3.4 Auswertung des Heidelberg Retina Tomographen

3.4.1 Ergebnisse der stereometrischen Parameter

In den folgenden Tabellen sind die Messergebnisse der strukturellen Ausmessung des Sehnervenkopfes mit dem HRT im Gruppenvergleich dargestellt. Die stereometrischen Parameter unterscheiden sich dabei in ihren Einheiten.

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Papillen- fläche [mm²]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	1,99	1,86	1,86	1,90
	Median	1,83	1,87	1,97	1,87
	Minimum	1,43	1,11	1,03	1,03
	Maximum	3,58	2,44	2,87	3,58
	STD	0,55	0,35	0,56	0,48

Tabelle 43: Papillenfläche im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Exkavations- fläche [mm²]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	0,41	0,35	0,45	0,40
	Median	0,35	0,30	0,43	0,42
	Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
	Maximum	1,21	0,99	1,17	1,21
	STD	0,38	0,27	0,32	0,32

Tabelle 44: Exkavationsfläche im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Randsaum- fläche [mm²]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	1,58	1,51	1,41	1,50
	Median	1,56	1,47	1,30	1,46
	Minimum	1,15	1,11	1,01	1,01
	Maximum	2,78	2,42	2,16	2,78
	STD	0,35	0,29	0,34	0,33

Tabelle 45: Randsaumfläche im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Exkavations- volumen [mm³]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	0,08	0,06	0,10	0,08
	Median	0,06	0,02	0,08	0,05
	Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
	Maximum	0,35	0,25	0,44	0,44
	STD	0,10	0,07	0,11	0,10

Tabelle 46: Exkavationsvolumen im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Randsaum- volumen [mm³]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	0,35	0,40	0,31	0,36
	Median	0,33	0,38	0,31	0,33
	Minimum	0,16	0,23	0,20	0,16
	Maximum	0,59	0,96	0,50	0,96
	STD	0,11	0,16	0,08	0,13

Tabelle 47: Randsaumvolumen im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Flächen- quotient (C/D-Ratio)	N	18	21	19	58
	Mittelwert	0,18	0,18	0,22	0,19
	Median	0,20	0,16	0,21	0,21
	Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00
	Maximum	0,46	0,41	0,42	0,46
	STD	0,14	0,12	0,12	0,13

Tabelle 48: Flächenquotient (C/D-Ratio) im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Lineare C/D-Ratio	N	18	21	19	58
	Mittelwert	0,39	0,39	0,44	0,40
	Median	0,45	0,40	0,46	0,46
	Minimum	0,05	0,02	0,02	0,02
	Maximum	0,68	0,64	0,65	0,68
	STD	0,20	0,18	0,16	0,18

Tabelle 49: Lineare C/D-Ratio im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
mittlere Exkavations- tiefe [mm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	0,15	0,16	0,18	0,16
	Median	0,17	0,15	0,18	0,17
	Minimum	0,04	0,05	0,04	0,04
	Maximum	0,29	0,25	0,34	0,34
	STD	0,07	0,07	0,08	0,07

Tabelle 50: Mittlere Exkavationstiefe im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
maximale Exkavations- tiefe [mm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	0,45	0,48	0,54	0,49
	Median	0,48	0,50	0,53	0,50
	Minimum	0,11	0,18	0,12	0,11
	Maximum	0,73	0,76	0,93	0,93
	STD	0,19	0,18	0,24	0,20

Tabelle 51: Maximale Exkavationstiefe im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Exkavations- form (3.Mom.)	N	18	21	19	58
	Mittelwert	-0,22	-0,21	-0,22	-0,21
	Median	-0,20	-0,20	-0,22	-0,21
	Minimum	-0,35	-0,32	-0,34	-0,35
	Maximum	-0,08	-0,12	-0,09	-0,08
	STD	0,07	0,05	0,07	0,06

Tabelle 52: Exkavationsform (3.Mom.) im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Höhen- variation der Kontur [mm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	0,33	0,40	0,33	0,35
	Median	0,32	0,38	0,33	0,34
	Minimum	0,15	0,26	0,22	0,15
	Maximum	0,48	0,59	0,43	0,59
	STD	0,08	0,09	0,06	0,08

Tabelle 53: Höhenvariation der Kontur im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
RNFS-Dicke [mm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	0,21	0,26	0,22	0,23
	Median	0,21	0,25	0,21	0,23
	Minimum	0,13	0,18	0,15	0,13
	Maximum	0,32	0,36	0,28	0,36
	STD	0,05	0,06	0,04	0,05

Tabelle 54: Retinale Nervenfaserschichtdicke mit dem HRT im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
RNFS- Querschnitt [mm²]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	1,04	1,25	1,05	1,12
	Median	0,98	1,20	1,05	1,06
	Minimum	0,60	0,85	0,74	0,60
	Maximum	1,61	1,97	1,64	1,97
	STD	0,26	0,29	0,24	0,28

Tabelle 55: Querschnitt der retinalen Nervenfaserschicht mit dem HRT im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Referenz- höhe [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	251,78	308,76	313,47	292,62
	Median	238,50	301,00	309,00	294,00
	Minimum	138,00	109,00	138,00	109,00
	Maximum	427,00	489,00	583,00	583,00
	STD	86,51	102,52	110,95	102,83

Tabelle 56: Referenzhöhe im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Topographie STD [µm]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	14,78	13,10	13,21	13,66
	Median	13,50	12,00	12,00	12,00
	Minimum	9,00	8,00	9,00	8,00
	Maximum	33,00	22,00	33,00	33,00
	STD	5,42	3,90	5,27	4,84

Tabelle 57: Topographie STD im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
FSM	N	18	21	19	58
	Mittelwert	1,83	1,61	1,31	1,58
	Median	2,02	1,38	0,83	1,53
	Minimum	-0,57	-0,54	0,20	-0,57
	Maximum	3,59	6,77	3,26	6,77
	STD	1,17	1,57	1,04	1,29

Tabelle 58: FSM-Funktion im Gruppenvergleich

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
RB	N	18	21	19	58
	Mittelwert	1,12	1,34	1,23	1,23
	Median	1,15	1,24	1,19	1,21
	Minimum	-0,16	0,50	0,33	-0,16
	Maximum	2,12	2,38	2,28	2,38
	STD	0,69	0,57	0,59	0,61

Tabelle 59: RB-Funktion im Gruppenvergleich

3.4.2 Statistische Unterschiede der Gruppen

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Einordnung der Ränge wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für jedes Merkmal in einer gesonderten Tabelle aufgeführt.

	Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Papillenfläche	1,99 ± 0,55	1,86 ± 0,35	1,86 ± 0,56	1,90 ± 0,48
Exkavationsfläche	0,41 ± 0,38	0,35 ± 0,27	0,45 ± 0,32	0,40 ± 0,32
Randsaumfläche	1,58 ± 0,35	1,51 ± 0,29	1,41 ± 0,34	1,50 ± 0,33
Exkavationsvolumen	0,08 ± 0,10	0,06 ± 0,07	0,10 ± 0,11	0,08 ± 0,10
Randsaumvolumen	0,35 ± 0,11	0,40 ± 0,16	0,31 ± 0,08	0,36 ± 0,13
Flächenquotient (C/D-Ratio)	0,18 ± 0,14	0,18 ± 0,12	0,22 ± 0,12	0,19 ± 0,13
Lineare C/D-Ratio	0,39 ± 0,20	0,39 ± 0,18	0,44 ± 0,16	0,40 ± 0,18
mittlere Exkavationstiefe	0,15 ± 0,07	0,16 ± 0,07	0,18 ± 0,08	0,16 ± 0,07
maximale Exkavationstiefe	0,45 ± 0,19	0,48 ± 0,18	0,54 ± 0,24	0,49 ± 0,20
Exkavationsform (3.Mom.)	-0,22 ± 0,07	-0,21 ± 0,05	-0,22 ± 0,07	-0,21 ± 0,06
Höhenvariation der Kontur	0,33 ± 0,08	0,40 ± 0,09	0,33 ± 0,06	0,35 ± 0,08
RNFS-Dicke	0,21 ± 0,05	0,26 ± 0,06	0,22 ± 0,04	0,23 ± 0,05
RNFS-Querschnitt	1,04 ± 0,26	1,25 ± 0,29	1,05 ± 0,24	1,12 ± 0,28
Referenzhöhe	251,78 ± 86,51	308,76 ± 102,52	313,47 ± 110,95	292,62 ± 102,83
Topographie STD	14,78 ± 5,42	13,10 ± 3,90	13,21 ± 5,27	13,66 ± 4,84
FSM	1,83 ± 1,17	1,61 ± 1,57	1,31 ± 1,04	1,58 ± 1,29
RB	1,12 ± 0,69	1,34 ± 0,57	1,23 ± 0,59	1,23 ± 0,61

Tabelle 60: Übersicht der stereometrischen Parameter mit Mittelwert und Standardabweichung im Gruppenvergleich

Die Kontrollprobanden zeigen tendenziell die größte Exkavationsfläche mit der kleinsten Randsaumfläche, was auch für das Exkavationsvolumen und das Randsaumvolumen in gleicher Weise gilt. Ihre Flächenquotienten im Sinne der C/D-Ratio sind daher am größten. Weiterhin konnte für die Kontrollprobanden die größte mittlere und maximale Exkavationstiefe nachgewiesen werden. Die Rheuma- und Hypertonuspatienten unterschieden sich hinsichtlich dieser Merkmale nur gering. Rheumapatienten weisen im Vergleich zu Hypertonuspatienten tendenziell eine größere Exkavationsfläche, nahezu identische Exkavationsvolumina und Flächenquotienten, aber eine etwas geringere maximale Exkavationstiefe auf. Trotz größerer Randsaumfläche haben Rheumapatienten ein kleineres Randsaumvolumen. Die Flächenquotienten der Gruppen unterscheiden sich kaum, sind für die Kontrollgruppe jedoch tendenziell am größten. Alle Gruppen haben unauffällige FSM- und RB-Funktionen. Die größte Papillenfläche konnte für die Rheumagruppe aufgezeigt werden.

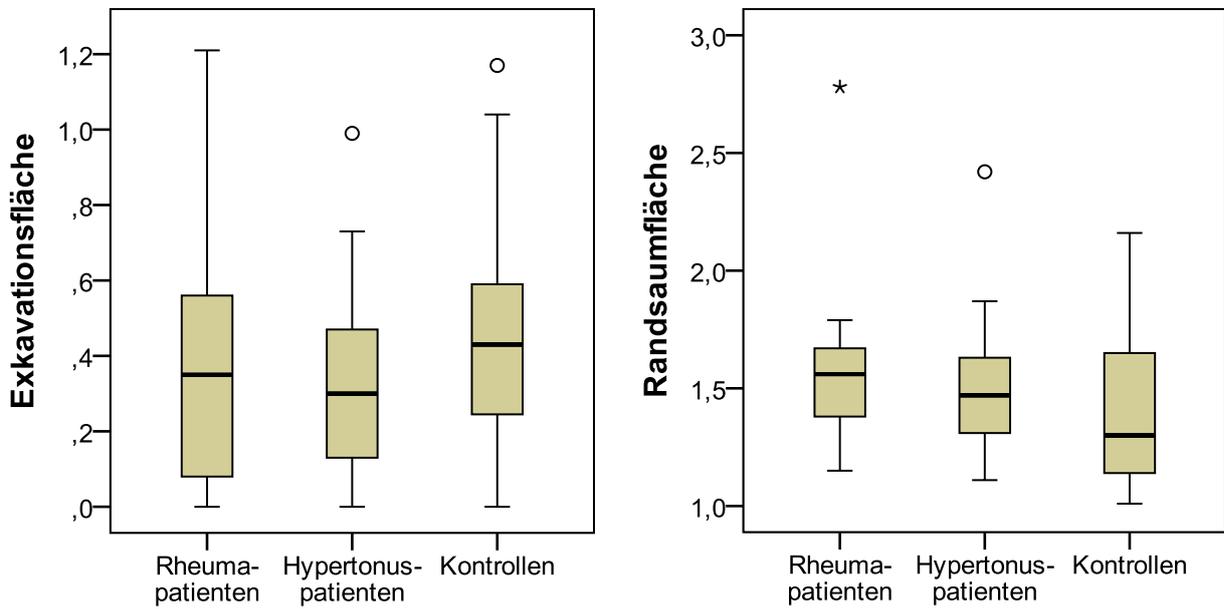


Abbildung 38: Darstellung der Exkavationsfläche in mm^2 und Randsaumfläche in mm^2 im Gruppenvergleich

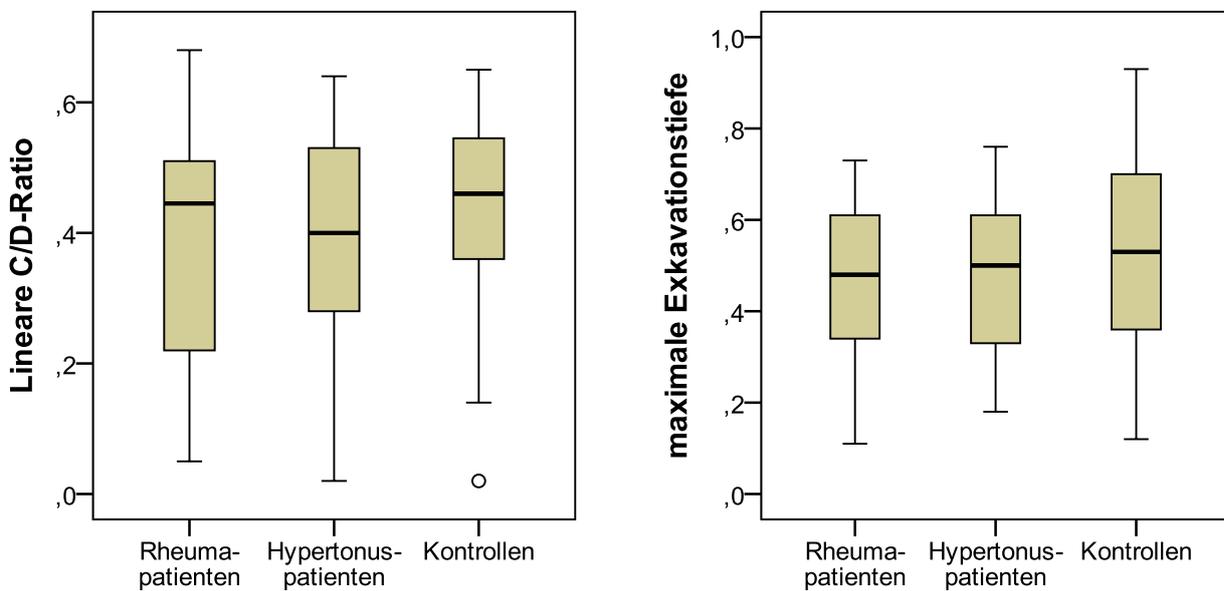


Abbildung 39: Darstellung der linearen C/D-Ratio und maximalen Exkavationstiefe in mm im Gruppenvergleich

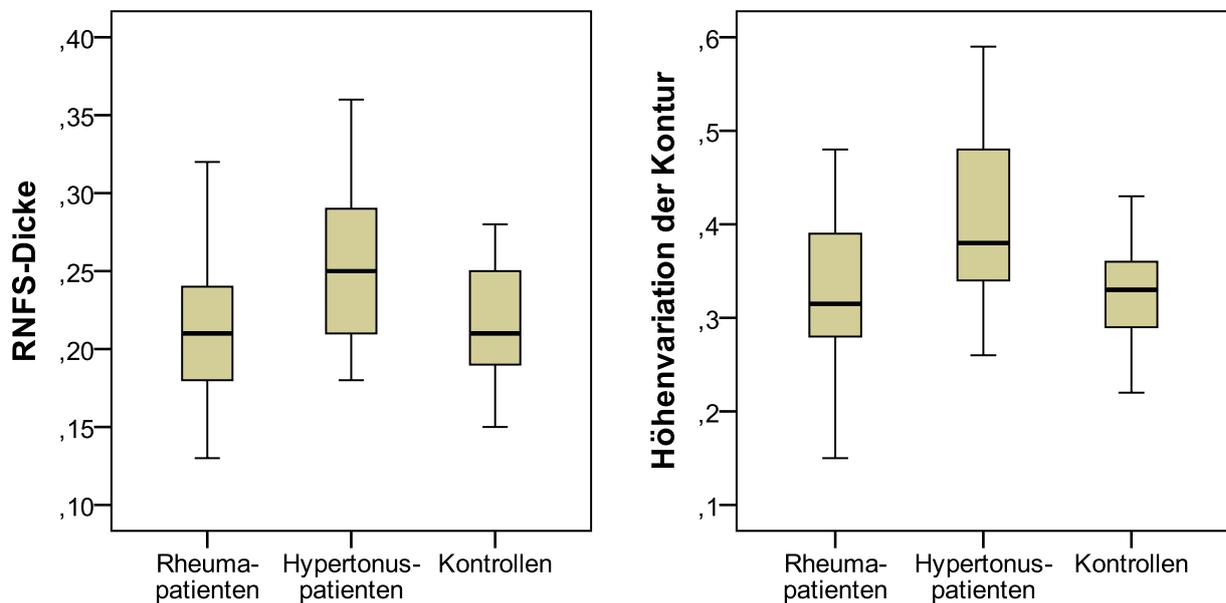


Abbildung 40: Darstellung der retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFS-Dicke) in mm mit dem HRT und der Höhenvariation der Kontur in mm im Gruppenvergleich

Beim Betrachten der Ergebnisse der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit dem HRT wird deutlich, dass die Hypertonuspapatienten die höchsten Werte erreichen. Gleiches gilt für die Höhenvariation der Nervenfaserschicht im Bereich der Konturlinie. Die retinale Nervenfaserschichtdicke der Rheumapatienten und Kontrollprobanden ist kleiner, aber für beide Gruppen ähnlich. Alle aufgeführten Durchschnittswerte lagen innerhalb der vorgegebenen Referenzbereiche.

Die statistische Auswertung erfolgte nach den auf Seite 79 beschriebenen Prinzipien. Die ermittelten statistischen Signifikanzen der Gruppenpaarvergleiche für die stereometrischen Parameter werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

	Kruskal-Wallis	Mann-Whitney-U-Test			Korrektur nach Bonferroni-Holm		
		Rh vs. HT	Rh vs. K	HT vs. K	Rh vs. HT	Rh vs. K	HT vs. K
Papillenfläche	0,919	0,866	0,627	0,914	1,000	1,000	0,914
Exkavationsfläche	0,628	0,877	0,513	0,336	0,877	1,000	1,000
Randsaumfläche	0,198	0,472	0,114	0,167	0,472	0,342	0,334
Exkavationsvolumen	0,367	0,955	0,240	0,206	0,955	0,480	0,618
Randsaumvolumen	0,138	0,472	0,273	0,043	0,472	0,547	0,130
Flächenquotient (C/D-Ratio)	0,475	0,910	0,323	0,266	0,910	0,646	0,799
Lineare C/D-Ratio	0,466	0,944	0,316	0,260	0,944	0,631	0,781
mittlere Exkavationstiefe	0,524	0,572	0,273	0,506	0,572	0,820	1,000
maximale Exkavationstiefe	0,455	0,800	0,236	0,343	0,800	0,708	0,685
Exkavationsform (3.Mom.)	0,763	0,591	0,891	0,489	1,000	0,891	1,000
Höhenvariation der Kontur	0,016	0,025	0,976	0,008	0,050	0,976	0,024
RNFS-Dicke	0,017	0,011	0,615	0,022	0,034	0,615	0,045
RNFS-Querschnitt	0,034	0,027	0,738	0,027	0,081	0,738	0,054
Referenzhöhe	0,154	0,091	0,095	0,968	0,273	0,189	0,968
Topographie STD	0,236	0,202	0,104	0,732	0,404	0,312	0,732
FSM	0,298	0,226	0,153	0,684	0,451	0,459	0,684
RB	0,622	0,375	0,574	0,569	1,000	0,574	1,000

Tabelle 61: Statistische Signifikanzen (p-Werte) für die stereometrischen Parameter mit dem HRT (statistisch signifikante p-Werte sind rot hervorgehoben)

Im Vergleich der Gruppen untereinander ergaben sich für die in dieser Studie relevanten Parameter Papillenfläche, Exkavationsfläche, Randsaumfläche, Exkavationsvolumen, Randsaumvolumen, dem Flächenquotienten (C/D-Ratio), der Exkavationstiefe sowie den Funktionen FSM und RB keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Hingegen kann bei der statistischen Auswertung ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit dem HRT nachgewiesen werden. Die Hypertonusgruppe weist dickere Schichten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, die sich untereinander kaum unterscheiden, auf. Statistisch signifikante Unterschiede ergeben sich für die Hypertonusgruppe daher sowohl gegenüber der Rheumagruppe als auch Kontrollgruppe. Gleiches lässt sich auch für die Höhenvariation der Kontur aufzeigen.

			Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
Moorfields- Klassifikation	innerhalb normaler Grenzen	N	15	15	13	43
		%	83,3%	71,4%	68,4%	74,1%
	grenzwertig	N	0	3	5	8
		%	0,0%	14,3%	26,3%	13,8%
	außerhalb normaler Grenzen	N	3	3	1	7
		%	16,7%	14,3%	5,3%	12,1%
	gesamt	N	18	21	19	58
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Exakter Test n. Fischer			p=0,176			

Tabelle 62: Moorfields-Klassifikation im Gruppenvergleich

Hinsichtlich der Moorfields-Klassifikation zeigen sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Auffällig ist jedoch, dass jeweils 3 Patienten der Rheuma- und Hypertonusgruppe sowie 1 Proband der Kontrollgruppe „außerhalb normaler Grenzen“ liegen, die von der Software des Gerätes errechnet werden. Sie sind daher formal verdächtig für das Vorliegen eines strukturellen Sehnervenschadens.

3.5 Auswertung der dynamischen Konturtonometrie Pascal

In Tabelle 63 werden die Ergebnisse der Augeninnendruckmessung (IOP) und okulären Pulsamplitude (OPA) mit dem dynamischen Konturtonometer Pascal dargestellt. Thematisch und zum Vergleich der Augeninnendruckwerte der klassischen Tonometrie nach Goldmann sind diese Werte an dieser Stelle erneut aufgeführt. Alle Werte werden in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angegeben.

		Rheuma- patienten	Hypertonus- patienten	Kontrollen	Total
IOP Pascal [mmHg]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	16,40	17,22	15,86	16,52
	Median	16,10	17,13	15,47	16,28
	Minimum	12,03	11,83	12,30	11,83
	Maximum	22,93	21,83	20,43	22,93
	STD	2,65	2,78	1,93	2,52
	Kruskal-Wallis-Test	p=0,226			
OPA Pascal [mmHg]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	2,42	2,72	2,81	2,65
	Median	2,03	2,26	2,60	2,43
	Minimum	1,03	0,97	1,60	0,97
	Maximum	5,33	6,13	6,40	6,40
	STD	1,15	1,31	1,28	1,24
	Kruskal-Wallis-Test	p=0,576			
IOP Goldmann [mmHg]	N	18	21	19	58
	Mittelwert	13,02	13,00	12,31	12,78
	Median	13,00	12,67	12,67	12,84
	Minimum	8,66	7,00	9,00	7,00
	Maximum	20,00	18,00	17,33	20,00
	STD	2,94	2,83	2,72	2,80
	Kruskal-Wallis-Test	p=0,741			

Tabelle 63: Ergebnisse der dynamischen Konturtonometrie mit intraokulärem Druck (IOP Pascal) und okulärer Pulsamplitude (OPA) sowie des intraokulären Drucks gemessen nach Goldmann (IOP Goldmann) im Gruppenvergleich

Im Gruppenvergleich dieser Werte ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für die untersuchten Kollektive nachweisen.

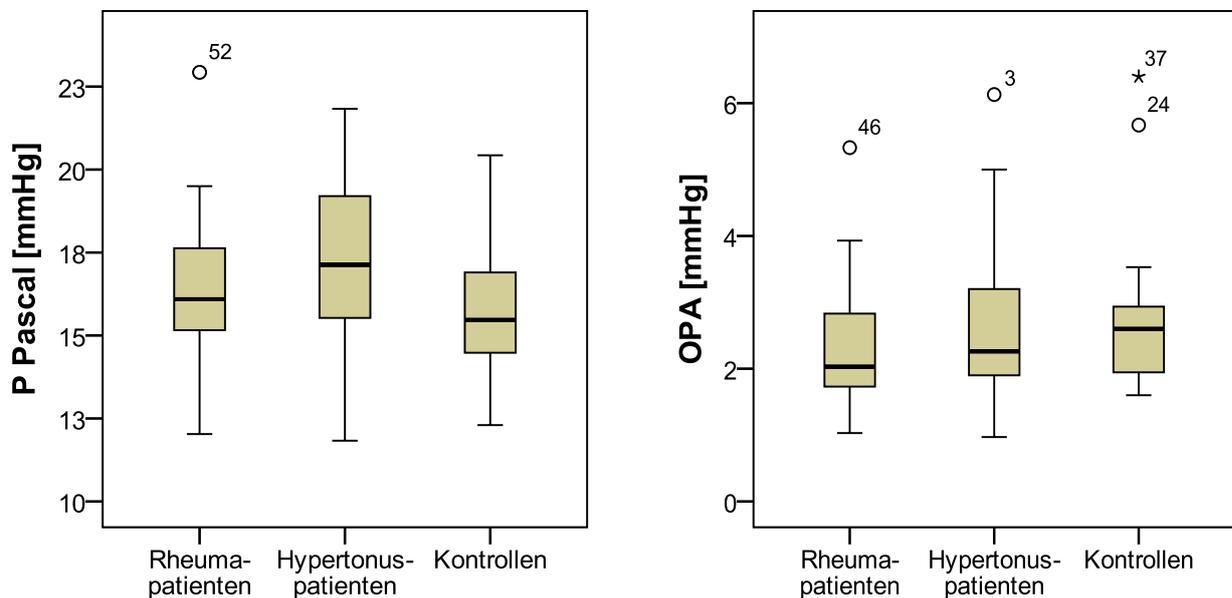


Abbildung 41: Darstellung der Augeninnendruckwerte nach Pascal (P Pascal) in mmHg und der okulären Pulsamplitude (OPA) in mmHg mit der dynamischen Konturtonometrie Pascal im Gruppenvergleich

Für die Kontrollprobanden wurden tendenziell die höchsten OPA, aber niedrigsten IOP gemessen. Die kleinsten OPA zeigten sich für die Rheumagruppe, die größten IOP nach Pascal für die Hypertonusgruppe. Ein Zusammenhang zwischen OPA und IOP nach Pascal konnte nicht eruiert werden, ebenso verhielten sich die IOP nach Goldmann und Pascal unabhängig voneinander im Gruppenvergleich. Die Augeninnendruckwerte nach Pascal lagen im Durchschnitt 3,74 mmHg über den Werten der Goldmann-Appplanationstonometrie. Für jeweils 1 Rheumapatienten und 1 Hypertonuspatienten konnten nach der dynamischen Konturtonometrie formal hypertensive Augeninnendruckwerte festgestellt werden.

Abschließend findet sich zur Vervollständigung des Ergebnisteils eine zusammenfassende Übersicht der mittleren Ränge aller in dieser Studie untersuchten Merkmale.

	Zusammenfassung der Ränge aller Merkmale								
	Kruskal-Wallis			MWU Rh vs. HT		MWU Rh vs. K		MWU HT vs. K	
	Rh	HT	K	Rh	HT	Rh	K	HT	K
Alter	35,78	29,60	23,45	22,06	18,24	23,22	15,00	22,36	18,45
BMI	40,25	30,95	17,71	23,89	16,67	25,86	12,50	25,29	15,21
RR systolisch	35,17	30,60	22,92	21,44	18,76	23,22	15,00	22,83	17,92
RR diastolisch	33,72	31,74	23,03	20,42	19,64	22,81	15,39	23,10	17,63
MAD	34,67	31,57	22,32	20,86	19,26	23,31	14,92	23,31	17,39
Sphärisches Äquivalent	30,94	29,64	27,97	20,50	19,57	19,94	18,11	21,07	19,87
Visus sc	28,33	28,71	31,47	20,00	20,00	17,83	20,11	19,71	21,37
Visus cc	25,14	31,43	31,50	17,78	21,90	16,86	21,03	20,52	20,47
C/D-Ratio	30,14	30,62	27,66	19,89	20,10	19,75	18,29	21,52	19,37
P Goldmann	30,47	30,88	27,05	19,94	20,05	20,03	18,03	21,83	19,03
P Pascal [mmHg]	28,64	34,21	25,11	17,92	21,79	20,22	17,84	23,43	17,26
OPA [mmHg]	26,17	30,26	31,82	18,47	21,31	17,19	20,71	19,95	21,11
Zentrale Hornhautdicke	37,83	28,69	22,50	23,11	17,33	24,22	14,05	22,36	18,45
Nikotinkonsum früher	17,55	11,35	16,06	12,86	8,95	10,68	9,06	7,90	11,50
Zeit seit dem Aufhören	13,09	15,00	17,63	10,45	11,60	8,64	11,88	8,90	10,25
lavg	32,81	30,90	24,82	20,67	19,43	21,64	16,50	22,48	18,32
Savg	33,83	28,76	26,21	22,14	18,17	21,19	16,92	21,60	19,29
Navg	34,58	28,43	25,87	22,00	18,29	22,08	16,08	21,14	19,79
Tavg	26,64	32,57	28,82	17,92	21,79	18,22	19,74	21,79	19,08
AvgThick	35,08	29,62	24,08	22,14	18,17	22,44	15,74	22,45	18,34
Smax	34,25	30,40	24,00	21,50	18,71	22,25	15,92	22,69	18,08
lmax	31,89	28,19	28,68	21,44	18,76	19,94	18,11	20,43	20,58
Max-Min	30,25	29,12	29,21	20,42	19,64	19,33	18,68	20,48	20,53
lmax/Smax	29,14	28,71	30,71	20,19	19,83	18,44	19,53	19,88	21,18
Smax/lmax	29,83	30,31	28,29	19,81	20,17	19,53	18,50	21,14	19,79
Smax/Tavg	34,03	27,64	27,26	22,61	17,76	20,92	17,18	20,88	20,08
lmax/Tavg	31,94	27,24	29,68	21,64	18,60	19,81	18,24	19,64	21,45
Smax/Navg	25,83	30,67	31,68	18,31	21,45	17,03	20,87	20,21	20,82
zentral	25,31	32,33	30,34	17,00	22,57	17,81	20,13	20,76	20,21
superior innen	26,14	31,10	30,92	18,14	21,60	17,50	20,42	20,50	20,50
superior außen	24,44	29,83	33,92	18,03	21,69	15,92	21,92	19,14	22,00
inferior innen	26,75	28,14	33,61	19,42	20,50	16,83	21,05	18,64	22,55
inferior außen	29,47	29,81	29,18	19,94	20,05	19,03	18,97	20,76	20,21
nasal innen	27,94	29,50	30,97	19,53	20,40	17,92	20,03	20,10	20,95
nasal außen	28,36	29,24	30,87	19,47	20,45	18,39	19,58	19,79	21,29
temporal innen	25,78	29,83	32,66	18,69	21,12	16,58	21,29	19,71	21,37
temporal außen	25,72	30,90	31,53	18,31	21,45	16,92	20,97	20,45	20,55
Gesamtvolumen	27,47	31,31	29,42	19,11	20,76	17,86	20,08	21,55	19,34
Papillenfläche	30,72	29,40	28,45	20,33	19,71	19,89	18,16	20,69	20,29
Exkavationsfläche	28,61	27,55	32,50	20,31	19,74	17,81	20,13	18,81	22,37
Randsaumfläche	33,81	30,71	24,08	21,42	18,79	21,89	16,26	22,93	17,82
Exkavationsvolumen	27,25	27,38	33,97	19,89	20,10	16,86	21,03	18,29	22,95
Randsaumvolumen	30,08	34,26	23,68	18,58	21,21	21,00	17,11	24,05	16,58
Flächenquot. (C/D-Ratio)	27,47	27,74	33,37	19,78	20,19	17,19	20,71	18,55	22,66
Lineare C/D-Ratio	27,53	27,64	33,42	19,86	20,12	17,17	20,74	18,52	22,68
mittlere Exkavationstiefe	26,39	29,29	32,68	18,89	20,95	17,00	20,89	19,33	21,79
maximale Exkavationstiefe	26,83	28,26	33,39	19,50	20,43	16,83	21,05	18,83	22,34
Exkavationsform (3.Mom.)	28,69	31,62	27,92	18,94	20,90	19,25	18,76	21,71	19,16
Höhenvariation der Kontur	25,14	37,93	24,32	15,58	23,79	19,06	18,95	25,14	15,37
RNFS-Dicke	23,61	37,76	25,95	15,03	24,26	18,08	19,87	24,50	16,08
RNFS-Querschnitt	24,53	37,12	25,79	15,64	23,74	18,39	19,58	24,38	16,21
Referenzhöhe	23,11	32,29	32,47	16,67	22,86	15,94	21,89	20,43	20,58
Topographie STD	34,94	27,95	26,05	22,50	17,86	21,94	16,21	21,10	19,84
FSM	34,50	28,17	26,24	22,39	17,95	21,61	16,53	21,21	19,71
RB	26,72	32,00	29,37	18,25	21,50	17,97	19,97	21,50	19,39

Tabelle 64: Übersicht der mittleren Ränge aller untersuchten Merkmale

4. Diskussion

In dieser Studie sollten strukturelle Merkmale der Retina und des Sehnervenkopfes bei Patienten mit RA und arterieller Hypertonie untersucht werden. Charakteristische Veränderungen des okulären Systems ergaben sich entgegen der Studienhypothese für die untersuchten Patientenkollektive nicht. Im Folgenden sollen mögliche Ursachen und die Studie an sich kritisch diskutiert werden.

4.1 Diskussion der Studienhypothese

Aus der Einleitung ist bekannt, dass die RA als entzündliche Systemerkrankung zu Gefäßveränderungen und zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität führt. Hauptsächlich immunologische Prozesse und ihre Vermittlung durch proinflammatorische Zytokine werden dabei für die Initialisierung und Progression von endothelialer Dysfunktion und Atherosklerose verantwortlich gemacht (29). Ein direkter Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität mit dem Ausmaß der entzündlichen Krankheitsaktivität konnte frühzeitig nachgewiesen werden. Neben der deutlichen Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse unter MTX und anti-TNF α -Therapie konnte in Ultraschalluntersuchungen eine deutliche Besserung der endothelzellabhängigen Vasodilatation nach TNF α -Blockade gezeigt werden, was die zentrale Bedeutung der entzündlichen Aktivität in der Störung der Endothelzellfunktion belegt (29,193,194).

Die arterielle Hypertonie ist als kardiovaskulärer Risikofaktor bekannt und wurde in der Einleitung beschrieben. Ihre auffällig hohe Prävalenz von 70 % bei Patienten mit RA hat zur Vermutung geführt, dass die arterielle Hypertonie möglicherweise einen fundamentalen Entwicklungsschritt im Rahmen der Atheroskleroseinduktion und kardiovaskulären Morbidität innerhalb der Hochrisikogruppe der RA darstellt (131).

Aus neueren Untersuchungen der Glaukomforschung konnte die arterielle Hypertonie als wichtiger Bestandteil in der Pathogenese identifiziert werden (129). Ein dauerhaft erhöhter Blutdruck begünstigt die Entstehung von Atherosklerose und erhöht langfristig den Gefäßwiderstand retinaler Gefäße (108). Durch eine Störung der Autoregulation und Minderung ihrer Gesamtkapazität beeinträchtigen sie den okulären Perfusionsdruck, die okuläre Mikrozirkulation und den kapillären Nährstoffaustausch

retinaler Neurone. Metabolische Minderversorgung mit Untergang und Funktionsverlust retinaler Ganglienzellen sowie die Entwicklung struktureller glaukomtypischer Veränderungen am Auge sind die Folge (108). Außerdem weiß man heute, dass jede systolische Blutdruckerhöhung um 10 mmHg den Augeninnendruck – als am besten erforschten Risikofaktor für die Entwicklung struktureller Läsionen im Rahmen eines Glaukoms – um 0,27 mmHg erhöht (108).

Aus diesen Erkenntnissen und Überlegungen leiteten wir die These ab, dass entzündliche Prozesse der RA über vaskuläre Schädigungen retinaler Gefäße die Autoregulation stören und zu strukturellen Veränderungen führen können, wobei diese mit der optischen Kohärenztomografie und der Laserscanning-Ophthalmoskopie sichtbar gemacht werden sollten. Weiterhin gingen wir davon aus, dass das gemeinsame Vorliegen von RA und arterieller Hypertonie die Ausprägung derartiger Veränderungen verstärken kann.

4.2 Diskussion der Studienziele

Die vorliegende Studie zur Untersuchung von 18 Rheumapatienten mit arterieller Hypertonie, 21 Hypertonuspatienten und 19 Kontrollprobanden wurde auf Grundlage einer Vorläuferstudie konzipiert, in der vaskuläre Manifestationen der RA am okulären System mit dem Retinal-Vessel-Analyzer überprüft wurden. Sowohl damals als auch heute stellt die RA als entzündliche Systemerkrankung mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität interdisziplinäre Ansatzpunkte bereit, so auch zwischen Ophthalmologie und Rheumatologie, deren Vertiefung ein wesentliches Ziel dieser Studie war.

Die relativ einfache Zugänglichkeit des Auges sowie die Entwicklung neuer innovativer Untersuchungsmethoden in der Ophthalmologie ermöglichen zunehmend eine objektive Beurteilung der Gefäßeigenschaften und vaskulärer Schädigungsmechanismen, die sich als funktionelle und strukturelle Veränderungen des okulären Systems nachweisen lassen.

Funktionelle Veränderungen konnten bereits für Patienten mit RA durch Gesichtsfelduntersuchungen detektiert werden (131). Strukturelle Veränderungen wurden bisher hingegen nicht untersucht. Dies ist bemerkenswert, da strukturelle Läsionen den funktionellen Störungen vorausgehen können (162,163).

Mit der optischen Kohärenztomografie und der Laserscanning-Ophthalmoskopie sollten strukturelle Veränderungen im okulären System bei RA und arteriellem Hypertonus sichtbar gemacht werden, so dass der Nachweis signifikanter Unterschiede in diesen Untersuchungen als primäres Studienziel definiert wurde. Auf diese Weise sollte gezeigt werden, dass sich der entzündliche Einfluss der RA am Auge mit diesen Untersuchungsmethoden nachweisen lässt.

Der Ansatz für die vorliegende Erhebung lag vor allem im qualitativen Nachweis spezifischer Veränderungen, weniger in ihrer Quantifizierung. Durch die Gegenüberstellung zur arteriellen Hypertonie sollten außerdem Hinweise über zugrunde liegende Ursachen gewonnen werden. Um die erwarteten strukturellen Veränderungen auf die RA und den arteriellen Hypertonus zurückführen zu können, wurden andere vaskuläre Risikofaktoren, die kein wesentlicher Bestandteil in der Pathogenese der Grunderkrankung waren, ausgeschlossen. Über die Einschlusskriterien sollte eine kardiovaskulär besonders gefährdete RA-Gruppe zum Nachweis signifikanter Veränderungen identifiziert werden.

4.3 Diskussion der Einschlusskriterien

Alle Studienteilnehmer mussten vor Beginn der Untersuchungen durch eine schriftliche Einverständniserklärung ihre Bereitschaft für die Teilnahme erklären. Dies ist im Rahmen klinischer Studien üblich und kommt dem Anspruch einer individuellen Aufklärung jedes Teilnehmers über die Sachverhalte der Studie und dem Verfahren mit personenbezogenen Daten nach. Für die korrekte Durchführung und Einhaltung der ethischen Richtlinien wurde die Studie bei der Ethikkommission Berlin eingereicht und genehmigt.

4.3.1 Überprüfung der Diagnose Rheumatoide Arthritis

Die RA ist eine chronische Erkrankung mit schubweisem Verlauf, unterschiedlich ausgeprägter Krankheitsaktivität und individuell abweichenden Symptomenkomplexen. Sowohl die ehemaligen ACR-Kriterien von 1987 als auch die neuen ACR/EULAR-Kriterien von 2010 zur Diagnosestellung einer RA beinhalten Punkte, die sich im zeitlichen Verlauf ändern können. So wechselt die Anzahl betroffener Gelenke und die Höhe der Entzündungsparameter spontan oder im Rahmen einer therapeutischen Intervention. Auch für Rheumafaktoren oder anti-CCP-Ak wurden fluktuierende

Serumkonzentrationen nachgewiesen. Eine Diagnoseüberprüfung oder gar Diagnosestellung im Rahmen eines einzigen für die apparativen Augenuntersuchungen vorgesehenen Termins ist daher praktisch nicht möglich.

Als Grundlage der Diagnosesicherung dienten aus diesen Gründen die ärztlichen Aufzeichnungen der individuellen Krankengeschichten in Ambulanzakten und stationären Entlassungsbriefen der rheumatologischen Fachabteilung der Schlosspark-Klinik. Relevante Komorbiditäten konnten ebenso erfasst werden, welche im Rahmen des Anamnesegespräches geprüft und ergänzt wurden. Auch über die eingenommene Medikation konnten Rückschlüsse auf zugrunde liegende Begleiterkrankungen gezogen werden.

4.3.2 Überprüfung der Diagnose arterielle Hypertonie

Ähnlich wurde mit der Diagnose eines arteriellen Hypertonus verfahren. Da aus ethischen Gründen nicht nur unbehandelte Patienten in die Studie eingeschlossen werden dürfen, musste die Diagnosebestimmung auf eine andere Weise erfolgen. Dazu definierten wir die arterielle Hypertonie als tägliche Einnahme einer antihypertensiv wirksamen und für diese Behandlung zugelassenen Medikation seit mindestens 1 Jahr durch den Patienten.

Unterlagen zur Vordiagnostik lagen größtenteils nicht vor, so dass wir uns auf die Anamnese mit Informationen zur Krankheitsdauer und Medikation beschränken mussten. Der Krankheitsbeginn wurde mit dem Beginn der medikamentösen Bluthochdruckbehandlung gleichgesetzt und für die Berechnung der Krankheitsdauer herangezogen. Bei Zweifeln am Einsatz eines Präparats zur tatsächlichen Behandlung der arteriellen Hypertonie wurde der betroffene Patient nicht für die Studie berücksichtigt.

Bei Studien in dieser Größenordnung ist die Diagnosesicherung auf diese Weise sowohl für die RA als auch den arteriellen Hypertonus legitim. Die Diagnose der RA wurde durch die ärztliche Dokumentation in der rheumatologischen Fachabteilung gestützt. Für den Bluthochdruck könnte zukünftig die schriftliche Bestätigung durch den Hausarzt oder die Vorlage eines 24-Stunden-Blutdruckprofils aus der Vorgeschichte sinnvoll sein. Dies wäre insofern interessant, da sowohl kurzzeitige Blutdruckspitzen als auch ein langfristig bestehender chronischer Bluthochdruck eine Steigerung des

Augeninnendruck als Risikofaktor für strukturelle Läsionen – zumindest im Tiermodell – bewirken kann (195). Außerdem ist bekannt, dass vor allem nächtliche diastolische Hypotonien < 60 mmHg, starke Tag-Nacht-Schwankungen mit einem Abfall des systolischen Blutdrucks in der Nacht um > 20 % („extreme dipper“) sowie eine fehlende nächtliche Absenkung („non-dipper“) mit dem Auftreten struktureller Läsionen im Sinne eines Glaukoms assoziiert sein können (129). Eine ätiologische Zuordnung struktureller Veränderungen wäre mit einem 24-Stunden-Blutdruckprofil somit einfacher möglich.

4.3.3 Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide

Die Festlegung dieser Antikörper als Einschlusskriterium basiert auf folgenden Überlegungen.

Anti-CCP-Ak haben eine hohe Spezifität von 97 % und hohe Sensitivität von 81 % (16,19). Nicht zuletzt durch die Aufnahme in die neuen Diagnosekriterien sind sie als fester Bestandteil in der Diagnostik der RA etabliert. Sie sind höchst selten bei anderen entzündlich rheumatischen Erkrankungen (z.B. Systemischer Lupus erythematodes, Psoriasisarthritis) nachweisbar und im Gegensatz zum Rheumafaktor besser zur differenzialdiagnostischen Betrachtung der RA geeignet (196). In Studien konnte selbst bei unspezifischen Symptomen die Progression einer undifferenzierten RA hin zu einer klassischen RA bei Nachweis von anti-CCP-Ak innerhalb von 3 Jahren in 93 % der Fälle beobachtet werden (197). Durch ihre Anwendung als zusätzliches Einschlusskriterium sollte in diesem Patientenkollektiv die klassische RA als vorliegende Grunderkrankung untermauert werden.

Außerdem konnte für anti-CCP-Ak eine enge Assoziation mit schweren aggressiven Krankheitsverläufen, Gelenkdestruktion, anhaltend hoher entzündlicher Aktivität ohne Abhängigkeit zur Therapie sowie eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität nachgewiesen werden (16). Die Prognose der Erkrankung kann durch sie noch besser als durch den Rheumafaktor abgeschätzt werden, der seinerseits auch aggressivere Verläufe anzeigt (196). Die Untersuchung struktureller Läsionen als Folge einer atherosklerotisch bedingten Gefäßschädigung wurde als primäres Studienziel definiert. Um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von vaskulären Beteiligungen, kardiovaskulärer Morbidität und Störungen der Autoregulation in der insgesamt sehr heterogenen RA-Gruppe zu erhöhen, sollte dieses zusätzliche Merkmal neben der klinischen Diagnose einer RA als Einschlusskriterium mit aufgenommen werden.

Kritisch anzumerken ist jedoch, dass die quantitative Bestimmung der anti-CCP-Ak im untersuchten Patientenkollektiv durch drei verschiedene laborchemische Testverfahren erfolgte. Obwohl sie aus der klinischen Praxis nicht mehr wegzudenken sind, handelt es sich dennoch um ein relativ „junges Instrument“, dessen Bestimmung durch die Weiterentwicklung laborchemischer Tests Änderungen unterlag (17). Eine Vergleichbarkeit der Titerhöhen oder Ableitungen von Zusammenhängen zu klinischen oder paraklinischen Parametern ist daher für unsere Studie nur eingeschränkt möglich. Die Berechnung der relativen anti-CCP-Ak-Erhöhungen ist ein mathematischer Versuch zur Vereinfachung der Vergleichbarkeit. Ob dies jedoch im Rahmen einer klinischen Studie sinnvoll ist, bleibt spekulativ. Für zukünftige Studien sollten einheitliche Testmethoden mit gleichen Referenzwerten verwendet werden. Alternativ oder ergänzend könnte zukünftig auch die Anwendung von anti-MCV-Ak erwogen werden, für die eine noch höhere Prädiktion hinsichtlich der Schwere einer RA und außerdem eine enge Korrelation zur Krankheitsaktivität im zeitlichen Verlauf mit der Möglichkeit zur Therapiekontrolle vorausgesagt wird (198). Möglicherweise könnte so ein „Status quo“ der Krankheitsaktivität zum Studienzeitpunkt besser objektiviert werden.

Zum Nachweis der Positivität und Höhe der Antikörpertiter wurde die Labordatenbankabfrage für den Zeitraum der Jahre 2007 und 2008 genutzt. Eine aktuelle anti-CCP-Ak-Bestimmung wurde nicht vorausgesetzt, was die Vergleichbarkeit oder mögliche Rückschlüsse limitiert. Es ist bekannt, dass die Serumkonzentrationen fluktuieren und über mehrere Jahre moderat sinken (20). Ihr positiver Nachweis ist jedoch durchgehend und unabhängig von der Therapie und dem Krankheitsverlauf (196). In einer Studie an 242 anti-CCP-Ak positiven RA-Patienten wurden lediglich 2 Patienten in einer insgesamt dreijährigen Verlaufskontrolle negativ gescreent (199). Obwohl sich anti-CCP-Ak nicht zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs eignen, wäre neben der einheitlichen Testmethode auch eine aktuelle Bestimmung der Titerhöhe sinnvoll gewesen, um die Formulierung von Zusammenhängen zu legitimieren.

4.4 Diskussion der Ausschlusskriterien

Die Festlegung der Altersgrenzen von 40 bis 60 Lebensjahren erfolgte willkürlich. Jedoch gingen ihr verschiedene Überlegungen voraus. Sowohl die RA als auch kardiovaskuläre Erkrankungen und ihre Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie manifestieren sich vor allem in diesem Lebensabschnitt. Eine niedrigere Altersgrenze

hätte hinsichtlich der Rekrutierung der RA-Patienten keine wesentliche Besserung der Fallzahl erwarten lassen. Stattdessen sind die Patientengruppen durch die Festlegung dieses Altersbereichs homogener und die Wahrscheinlichkeit für das Detektieren von Auffälligkeiten ist erhöht, da sich die Erkrankungen bereits klinisch manifestiert haben. Des Weiteren sind insbesondere für die RA subklinische Phänomene schon Jahre vor der eigentlichen Manifestation nachweisbar. Die glaukomatöse Optikusneuropathie mit einer zunehmenden Prävalenz im höheren Lebensalter ist das Hauptanwendungsgebiet der verwendeten Untersuchungsmethoden. Erkenntnisse über relevante Einflüsse von Systemerkrankungen auf die Untersuchungstechniken werden daher für diese Altersgruppe benötigt. Die obere Grenze von 60 Lebensjahren verhindert die Verfälschung der Ergebnisse durch zum Teil unvermeidbare Alterungsprozesse am Auge. So weiß man zum Beispiel, dass psychophysische Methoden ab diesem Alter nur noch begrenzt eingesetzt und verwendet werden sollten (116). Aus dem gleichen Grund wurden Probanden mit Drogen- und Alkoholmissbrauch ausgeschlossen, ebenso durfte weder in der Hypertonus- noch in der Kontrollgruppe eine autoimmunologische Grunderkrankung vorliegen.

4.4.1 Vaskuläre Faktoren

Folgende vaskuläre Komorbiditäten oder Risikofaktoren galten für die Rheuma-, Hypertonus- und Kontrollgruppe als Ausschlusskriterien:

- Diabetes mellitus
- aktueller Nikotinkonsum
- apoplektischer Insult in der Anamnese
- akuter Myokardinfarkt in der Anamnese
- periphere arterielle Verschlusskrankheit

Ihre Bedeutung als Risikofaktor für die Entstehung oder Ausdruck der klinischen Manifestation einer Atherosklerose ist unumstritten. Um den speziellen Einfluss der RA und der arteriellen Hypertonie mit den Untersuchungsmethoden zu evaluieren war der Ausschluss dieser vaskulär „konkurrierenden“ Störgrößen für die Gruppen zwingend notwendig.

Der Diabetes mellitus ist nicht nur als kardiovaskulärer Risikofaktor, sondern auch in der Pathogenese zahlreicher Augenerkrankungen wie der diabetischen Retinopathie und

dem Makulaödem bekannt. Störungen der Netzhautintegrität und ihrer Funktion können durch diese Stoffwechselkrankheit verursacht werden, so dass zur Vermeidung der Überlagerung von pathologischen Befunden und zur sicheren Zuordnung der Befunde zur RA oder arteriellen Hypertonie Patienten mit Diabetes mellitus ausgeschlossen wurden.

Wie bereits in der Einführung beschrieben, werden im Rahmen einer RA gehäuft Dyslipidämien als Folge der systemischen Entzündungsaktivität beobachtet. Sie werden damit als Bestandteil der systemischen Manifestation der Grunderkrankung und als wesentlicher Mechanismus in der akzelerierten Atherogenese der RA angesehen. Der Ausschluss von Patienten mit Dyslipidämie hätte vermutlich zu einer fehlerhaften Selektion der Rheumagruppe geführt. Denkbar wäre in diesem Kontext eine Rheumagruppe mit möglicherweise verminderter vaskulärer Beteiligung gewesen. Wahrscheinlich wäre auch die Teilnehmeranzahl deutlich geringer ausgefallen und eine Studiendurchführung so nicht möglich gewesen. Ein weiteres Argument in der Betrachtung der Dyslipidämie ist die doch deutlich schwierigere Definition im Rahmen einer Studie. Ihre Definition allein anhand der medikamentösen Einnahme eines Cholesterinesterasehemmers wäre aus unserer Sicht aufgrund des teils inflationären Einsatzes dieser Medikamentengruppe nicht berechtigt gewesen. Eine retrospektive Betrachtung der Einnahmeindikation wäre wahrscheinlich nicht lückenhaft möglich gewesen.

Aus früheren Studien ist die enge Korrelation zwischen der retinalen Gefäßsklerose und der Sklerose an anderen Organen bekannt (200). Dabei sind die retinalen Gefäße häufig etwas später betroffen (129).

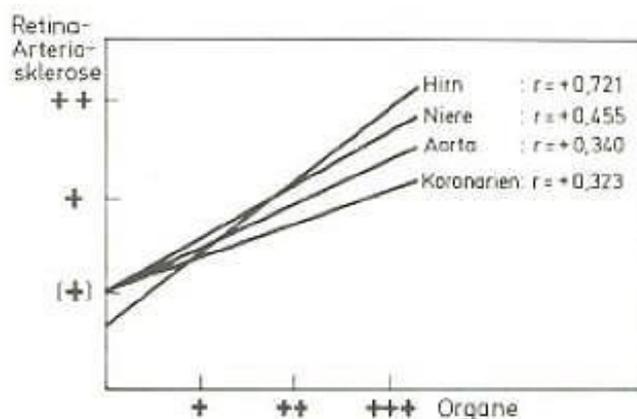


Abbildung 42: Darstellung der Korrelation der retinalen Gefäßsklerose und derer anderer Organe (200)

Unter der Annahme der RA als entzündliche Systemerkrankung mit kardiovaskulärer Morbidität wäre der Ausschluss von Patienten mit anamnestisch berichtetem Hirninfarkt oder Herzinfarkt nicht notwendig gewesen. Der Nachweis von okulären Veränderungen, die sich auf eine entzündungsbedingte Atheroskleroseakzeleration bei einer RA zurückführen lassen, sind nicht auf das Auge beschränkt und Teil eines den ganzen Körper betreffenden Prozesses. Zumindest für die Rheumagruppe könnte der Ausschluss von Hirninfarkt und Herzinfarkt theoretisch zu einer selektionsbedingt „gesünderen“ Gruppe geführt haben, so dass diese Ausschlusskriterien für zukünftige Studien unter Berücksichtigung der Fragestellung genauestens abgewogen werden sollten.

4.4.2 Okuläre Faktoren

Folgende okuläre Faktoren galten für die Rheuma-, Hypertonus- und Kontrollgruppe als Ausschlusskriterien:

- sphärisches Äquivalent größer/kleiner ± 3 Dioptrien
- korrigierter Visus $< 0,8$
- Augeninnendruck nach Goldmann > 21 mmHg
- Papillenexkavation im Verhältnis zur Papillenfläche (C/D-Ratio) $> 0,6$
- positive Glaukomanamnese
- Augenoperationen
- schwere okuläre Pathologien

Bei der Auswahl der okulären Ausschlusskriterien wurde vor allem darauf geachtet, Faktoren, die die Fähigkeit und Wahrnehmung des Sehens beeinflussen können, auszuschließen. Bereits kleine Veränderungen im visuellen System können zu veränderten Ergebnissen führen. Die Kriterien galten für alle Gruppen gleichermaßen, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

Abweichungen in den Strukturen des optischen Apparates können zu einer veränderten Sehfähigkeit und zu Strukturveränderungen am Auge führen. Insbesondere bei schwerer Myopie lassen sich Veränderungen am Augenhintergrund wie eine vergrößerte Papillenfläche, vergrößerte C/D-Ratio sowie Überdehnungen und Gefäßveränderungen der Retina nachweisen, die man als Fundus myopicus zusammenfasst (131,201,202). Außerdem gilt die Myopie als einer der größten

Risikofaktoren für die Entwicklung eines strukturellen Sehnervenschadens. Myope Augen weisen ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Glaukoms im Vergleich zu emmetropen Augen unabhängig von anderen Risikofaktoren wie einem erhöhten Augeninnendruck auf (202). In einer Studie von Bae et al. wurden in diesem Zusammenhang signifikante Unterschiede für die durchschnittliche retinale Nervenfaserschichtdicke und insbesondere das temporale Nervenfasersegment in Abhängigkeit zur axialen Bulbuslänge nachgewiesen (202). Um Fehldiagnosen und Fehleinschätzungen zu vermeiden, schlossen wir daher stellvertretend durch das sphärische Äquivalent starke Myopien oder Hyperopien aus.

Die altersbedingte Makuladegeneration oder Linsentrübung (Katarakt) können zu Einschränkungen der Sehfähigkeit führen, die nicht durch Korrekturgläser ausgeglichen werden können. Durch die obere Altersgrenze und die Festlegung der unteren Grenze des korrigierten Visus von mindestens 0,8 sollten derartige Prozesse, die zur Verfälschung der Ergebnisse führen können, ausgeschlossen werden.

Typische Veränderungen im Rahmen eines Glaukoms mit progredientem Verlust von retinalen Ganglienzellen sind die Vergrößerung der Papillenexkavation und die Verringerung des neuroretinalen Randsaums. Die quantitative Bestimmung dieser Parameter ist eine der Hauptaufgaben des HRT. Ein über der Norm erhöhter Augeninnendruck gilt als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Glaukoms. Jedoch können glaukomatöse Veränderungen am Auge auch bei einem Augeninnendruck innerhalb normaler Grenzen auftreten, was als Normaldruckglaukom bezeichnet wird. Um eine Abgrenzung zwischen den Veränderungen eines Glaukoms und den spezifischen Veränderungen im Rahmen einer RA oder arteriellen Hypertonie zu ermöglichen, wurde zu Beginn ein erhöhter Augeninnendruck > 21 mmHg gemessen nach Goldmann sowie eine pathologische C/D-Ratio $> 0,6$ in der Spaltlampenuntersuchung als Ausschlusskriterium definiert.

Operationen am Auge oder schwere okuläre Pathologien ändern die strukturellen und funktionellen Eigenschaften des optischen Apparates. Insbesondere rheumatische Erkrankungen können im Rahmen extraartikulärer Manifestationen mit entzündlichen Veränderungen des vorderen Augenabschnitts wie einer Keratoconjunctivitis sicca, Episkleritis oder Uveitis assoziiert sein (1,2). Derartige Veränderungen, die neben dem hohen Leidensdruck der Patienten vor allem mit funktionellen Störungen im visuellen

System einhergehen können, wurden daher durch die Beurteilung des vorderen Augenabschnitts ausgeschlossen.

4.5 Diskussion der Rekrutierung

Insgesamt nahmen 18 Patienten mit RA und arterieller Hypertonie, 21 Patienten mit arterieller Hypertonie und 19 Kontrollprobanden an der Studie teil.

Die Rheumapatienten wurden einerseits durch sorgfältige Evaluation der Ambulanzakten und andererseits mit Hilfe einer Labordatenbankanalyse zur Sicherstellung erhöhter anti-CCP-Ak selektiert. Potenziell für die Studie in Frage kommende Patienten wurden telefonisch kontaktiert und erhielten auf Wunsch ein Anschreiben mit Informationen zur Studie. Bei Teilnahmebereitschaft der Patienten wurden bereits telefonisch wichtige Ein- und Ausschlusskriterien geprüft.

Die Rekrutierung der Hypertonuspatienten erfolgte primär über ortsnahe praktizierende Kardiologen, die Informationsbroschüren an ausgewählte Patienten überreichten. Des Weiteren wurden Hypertonuspatienten und in erster Linie die Kontrollprobanden in persönlichen Gesprächen, Aushängen in der Klinik und anderen öffentlichen Einrichtungen auf die Studie aufmerksam gemacht. Die Patienten und Probanden konnten sich per Telefon oder E-Mail zur Teilnahme an der Studie bewerben.

Alle Teilnehmer nahmen freiwillig an der Studie teil.

Die Zusammensetzung der Rheumagruppe entschied sich willkürlich durch die Teilnahmebereitschaft ausgewählter Patienten an der Studie. Die Teilnehmeranzahl blieb dabei etwas hinter den Erwartungen zurück, was einerseits an den strengen Ein- und Ausschlusskriterien der häufig „multimorbiden“ Krankheitsgruppe, andererseits durch eine zurückhaltende Resonanz auf die Anfrage aufgrund der aktuellen Beteiligung an anderen rheumatologischen Studien, der körperlichen Funktionseinschränkungen, der Studiendauer, der Nichtvereinbarung mit dem Beruf, der fehlenden Vergütung und mit den teils schlechten Erfahrungen in der Betreuung einer medizinischen Studie zu erklären ist.

Bei der Rekrutierung der Rheumapatienten wurde die aktuelle Krankheitsaktivität, das Ausmaß der Funktionseinschränkung, die Krankheitsdauer und Therapie zunächst nicht berücksichtigt. Dadurch wurden sowohl Patienten in klinischer Remission – unabhängig

von ihrer medikamentösen oder spontanen Induktion – als auch Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in die Studie aufgenommen. Die Streuung der Krankheitsdauer von mehreren Jahren und die unterschiedliche therapeutische Aktivitätskontrolle in Form der Basistherapie haben zur Rekrutierung eines inhomogenen Spektrums von Patienten innerhalb der RA-Gruppe geführt. Dies ließ sich jedoch im Rahmen der Kapazität unserer Studie und aufgrund der nur geringen Anzahl in Frage kommender Rheumapatienten mit möglicherweise dann noch kleineren Gruppengrößen nicht anders gestalten und entspricht auch dem Vorgehen in anderen Studien ähnlicher Größe. Auffällig ist eine durchschnittlich hohe Krankheitsaktivität dieser Gruppe. Ursächlich dafür sind möglicherweise das relativ hohe Durchschnittsalter und die relativ lange durchschnittliche Krankheitsdauer mit vermindertem Gesamtgesundheitszustand und Chronifizierung bestimmter Schmerzbilder. Andererseits nahmen aufgrund des Untersuchungszeitpunktes am Vormittag und frühen Nachmittag hauptsächlich frühberentete oder nur eingeschränkt erwerbstätige Patienten mit zum Teil großer Hoffnung in den medizinischen Forschungsfortschritt teil.

An der Studie nahmen überwiegend Frauen teil (76 % vs. 24 %). Der hohe Anteil weiblicher Patienten in der RA-Gruppe ist zum einen mit der höheren Prävalenz der RA bei Frauen, zum anderen mit der Teilnahmebereitschaft überwiegend weiblicher Patienten und einer höheren Anzahl von Komorbiditäten bei männlichen Patienten zu begründen. Insbesondere ein aktueller Nikotinkonsum bei Männern verhinderte häufig ihre Beteiligung an der Studie.

Obwohl geschlechtsspezifische Unterschiede nicht zu erwarten waren, orientierte sich die Zusammensetzung der Hypertonus- und Kontrollgruppe hinsichtlich Alter und Geschlecht an vergleichbaren Rheumapatienten. Auf diese Weise wurde die Übereinstimmung der Gruppen für die wichtigen epidemiologischen Parameter erzielt und die Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander geschaffen.

4.6 Diskussion innerer und äußerer Einflussfaktoren

Vor Beginn der Untersuchungen erfolgte zunächst in einem separaten Raum ein Vorgespräch mit Informationen über den Hintergrund der Studie, die Anatomie des Auges und den Untersuchungsablauf per se. Fragen der Studienteilnehmer wurden in

Ruhe beantwortet. Das gemeinsame Anamnesegespräch, die Erhebung der Vitalfunktionen sowie die Blutabnahme trugen ebenfalls zur Schaffung einer vertrauensvollen und gelösten Atmosphäre bei.

Der Untersuchungsablauf gestaltete sich einfach und erfolgte zur Meidung von Störfaktoren stets in gleicher Reihenfolge. Durch die Vielzahl der Untersuchungen sowie die für die Mehrzahl der Teilnehmer unbekanntenen Methoden wurde stets ein hohes Maß an Konzentration, Motivation und Aufmerksamkeit vom Untersucher und Patienten abverlangt. Insgesamt dauerte die Studiendurchführung ungefähr 2 Stunden. Da der klinische Routinebetrieb der Augenambulanz gleichzeitig stattfand, mussten sämtliche Untersuchungen sorgfältig und gut geplant werden, um die ordnungsgemäße Integration in den Tagesablauf zu gewährleisten. Trotz aller Bemühungen konnten längere Wartezeiten teilweise nicht vermieden werden, zum Beispiel bei Verpflichtungen im Operationssaal der für einige Untersuchungen notwendigen Augenärzte. Eine erneute Einbestellung der Teilnehmer zur Komplettierung der Untersuchungen war in Einzelfällen notwendig.

Durch Applikation eines Mydriatikums am zu untersuchenden Auge durften die Patienten und Probanden nicht mehr aktiv am Straßenverkehr teilnehmen. Diesbezüglich wurden sie bereits im Rahmen des telefonischen Vorgesprächs aufgeklärt und konnten die An- und Abreise zur Klinik organisieren. Des Weiteren durften keine Tätigkeiten geplant und durchgeführt werden, bei denen die erhöhte Blendungsempfindlichkeit hätte gefährlich sein können. Unter Kenntnis dieser Umstände muss eine große Motivation und Bereitschaft für die Studienteilnahme vorgelegen haben.

Äußere Einflussfaktoren betreffen die Untersuchungsumgebung und das Untersucherverhalten. Faktoren wie die Räumlichkeit, Beleuchtung, Anzahl der anwesenden Personen und Ruhe haben dabei eine wichtige Bedeutung. Da sie leicht zu beeinflussen sind, wurde auf sie besonders geachtet. Sie waren für alle Studienteilnehmer gleich.

Hinweise für Ermüdungserscheinungen während der Untersuchungen ergaben sich aus unseren Beobachtungen nicht. Dies ist jedoch sehr subjektiv. Die angewendeten Verfahren zeichnen sich durch eine relativ kurze Untersuchungsdauer von wenigen Minuten aus, so dass das Ausmaß der einzubringenden Konzentration und körperlichen

Beanspruchung in Grenzen gehalten werden konnte. Besonders wichtig war im Rahmen der optischen Kohärenztomografie und Laserscanning-Ophthalmoskopie die Fixation eines Hilfspunktes zur optimalen Einstellung der zu analysierenden Struktur. Außerdem musste das Auge für die Untersuchungsdauer weit offengehalten werden. Beides ließ sich auf einem Monitor nachvollziehen und zum Beispiel über die prozentuale Angabe der Bildqualität im HRT überprüfen. Bei Malfixation wurde die Untersuchung wiederholt und der Proband zusätzlich verbal motiviert. Zwischen den Untersuchungen wurden regelmäßige Pausen eingehalten, die zur Entspannung beitragen, den Lidschluss ermöglichten und so insgesamt den Einfluss von Ermüdung auf die Studie minimierten.

Zusätzlich wurde die Untersuchungsreihenfolge so strukturiert, dass Untersuchungen mit einem höheren Bedarf an Konzentration und Mitarbeit zu Beginn positioniert wurden. Zum Zeitpunkt der Refraktion und Visusprüfung war demzufolge von einem „ausgeruhten“ und „frischen“ Allgemeinzustand des Probanden auszugehen. Die Spaltlampenuntersuchung, Augeninnendruckmessung, optische Kohärenztomografie, dynamische Konturtonometrie und Laserscanning-Ophthalmoskopie folgten im weiteren Verlauf. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Untersuchungsreihenfolge ist dabei nicht anzunehmen, da die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren einerseits weitestgehend unabhängig von der Konzentrationsfähigkeit und Motivation der Studienteilnehmer sind und andererseits durch eine schrittweise Anpassung an die aus Probandensicht möglicherweise ungewohnten Verfahren von einer „ungestörteren“ Aufnahme auszugehen ist.

Alle Untersuchungen wurden nur einmal pro Teilnehmer und in gleicher Reihenfolge durchgeführt. Die Tests waren untereinander sehr verschieden, so dass Lerneffekte in dieser Studie aus unserer Sicht keine Rolle spielen.

Die Behandlung einer RA und arteriellen Hypertonie bedarf einer medikamentösen Therapie. Ihre regelmäßige Einnahme ist wichtig und mitentscheidend für den Behandlungserfolg. Für die Vielzahl der eingesetzten Medikamente können in seltenen Fällen ophthalmologische Nebenwirkungen auftreten. Vor allem Begleitinfektionen wie Konjunktivitiden, ein verminderter Tränenfluss, Sehstörungen und Verschlechterungen der Myopie wurden in diesem Zusammenhang beschrieben (203). Durch die Refraktion, ophthalmologische Screeninguntersuchung und ausreichende Pausen konnte der

Einfluss von Nebenwirkungen kontrolliert werden und hätte andernfalls zum Ausschluss aus der Studie geführt. Eine Pausierung oder gar Absetzen der medikamentösen Therapie wäre somit unter keinen Umständen gerechtfertigt gewesen und aus ethischen Gründen sowie den großen medizinischen Risiken nicht diskutabel gewesen.

4.7 Diskussion der Untersuchungsergebnisse

4.7.1 Ophthalmologische Befunde

Alle Gruppen weisen ähnliche Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchungen auf. Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich nicht, so dass von einer guten Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich der okulären Strukturen ausgegangen werden kann. Ein besonderes Augenmerk lag auf den Parametern der Refraktion, dem Visus, der C/D-Ratio und dem Augeninnendruck. Als Bestandteil der Ausschlusskriterien mussten ihre Normwerte oder bestimmte Grenzen eingehalten werden, um die Aufnahme des Patienten in die Studie zu ermöglichen.

Die Spaltlampenuntersuchung erfolgte durch in der Abteilung für Augenheilkunde tätige Fachärzte oder Assistenzärzte in Facharztausbildung nach einem standardisierten Ablauf. Da diese Untersuchung ein wesentliches Fundament in der ophthalmologischen Diagnostik ist, verfügten alle beteiligten Untersucher über ein großes Ausmaß an Kenntnissen und Erfahrungen. Die Inter- und Intraobservervariabilität kann daher als sehr gering betrachtet werden.

Als Auffälligkeit des hinteren Augenabschnitts zeigte sich bei jeweils 13 Patienten der Rheuma- und Hypertonusgruppe ein Fundus hypertonicus 1. Grades. Dabei handelt es sich um eine beginnende Manifestation hypertoniebedingter Gefäßveränderungen am Augenhintergrund durch eine Atheroskleroseentwicklung. Beim Nachweis derartiger Veränderungen spricht man von hypertensiver Retinopathie, bei der 4 Schweregrade – von Gefäßverengungen und Kreuzungszeichen hin zu Hämorrhagien sowie Netzhaut- und Papillenödem – unterschieden werden können (204). Alle betroffenen Patienten wiesen noch eine milde Form der Retinopathie auf. Beide Patientengruppen unterscheiden sich diesbezüglich signifikant von der gesunden Kontrollgruppe, so dass sich die arterielle Hypertonie als bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor in unserer Studie bestätigt. Da keine signifikanten Unterschiede zwischen Rheuma- und Hypertonusgruppe zu verzeichnen sind, kann man schlussfolgern, dass es bei der RA

nicht zu zusätzlichen makroskopisch sichtbaren Veränderungen des Augenhintergrundes kommt, obwohl prozentual mehr Patienten betroffen waren (72 % vs. 62 %). Sonstige Auffälligkeiten im Sinne okulärer Pathologien einschließlich des vorderen Augenabschnitts fanden sich nicht.

4.7.2 Ergebnisse der zentralen Hornhautdicke

Bei der Untersuchung der zentralen Hornhautdicke konnten signifikant dickere Schichten der Rheumapatienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden nachgewiesen werden. Im Paarvergleich mit der Hypertonusgruppe fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Die zentrale Hornhautdicke spielt eine wichtige Rolle bei der Einordnung des applanationstonometrisch gemessenen Augeninnendrucks. Im Rahmen der Untersuchung des vorderen Augenabschnitts gehört ihre Bestimmung zunehmend zur augenärztlichen Routine und sollte insbesondere bei Patienten mit strukturellem Sehnervenschaden miterfasst werden (136). Sie unterstützt den Ophthalmologen bei der Beurteilung des tatsächlichen Augeninnendrucks. Neue Erkenntnisse zeigen sogar eine prognostische Bedeutung bei der Beurteilung der Progression eines strukturellen Sehnervenschadens in Abhängigkeit der zentralen Hornhautdicke (136). Die ungenaue Einschätzung des Augeninnendrucks und dadurch bedingte Therapieentscheidung gilt als eine wesentliche und vermeidbare Fehlerquelle im Rahmen der Glaukombehandlung (136). So zeigen Patienten mit okulärer Hypertension und sehr dünner Hornhaut ein 3,5-fach erhöhtes Risiko ein Glaukom zu entwickeln als Patienten mit sehr dicker Hornhaut (136). In den letzten Jahren werden vermehrt Anstrengungen unternommen, um einen an die zentrale Hornhautdicke angepassten Augeninnendruck zu etablieren und somit die häufig an ihm orientierte Therapie zu optimieren. Einheitliche Richtlinien gibt es aber aufgrund der ganz unterschiedlichen Studiendaten mit Korrelationskoeffizienten von 0,11 bis 0,5 mmHg pro 10 µm Zunahme der zentralen Hornhautdicke bisher nicht (137,138).

In unserer Studie zeigen Rheumapatienten mit $620,44 \pm 42,04$ µm die dicksten, die Kontrollprobanden mit $574,89 \pm 41,06$ µm die dünnsten zentralen Hornhautschichtdicken. Der Ultraschall-Äquivalenzfaktor wurde dabei nicht mitberücksichtigt. In einer Studie von Rüfer et al. aus dem Jahr 2007 konnten für Normalprobanden zentrale Hornhautdicken von 606 ± 38 µm ermittelt werden, so dass

die Werte der Rheumagruppe nicht grundsätzlich als pathologisch eingestuft werden können (140). Auch Dave et al. bestätigten die Ergebnisse mit durchschnittlichen Werten von 604,2 µm für Normalprobanden unter Herausrechnung des Ultraschall-Äquivalenzfaktors (138). Eine mögliche Erklärungsursache für den dennoch statistisch signifikanten Unterschied in unserer Studie zwischen Rheuma- und Kontrollgruppe könnte eine im Rahmen der RA veränderte Endothelzellzahl sein. Diese sensible innere Schicht der Hornhaut ist für die Regulation des Wasserhaushalts verantwortlich, eine entsprechende Reduktion ihrer Zellzahl könnte mit einer Neigung zur Wassereinlagerung und konsekutiven Hornhautverdickung einhergehen. Auch für andere Systemerkrankungen wie dem Diabetes mellitus konnte bereits eine im Vergleich zu Normalprobanden verdickte Hornhaut nachgewiesen werden (136). Für eine genauere Betrachtung der dafür verantwortlichen Mechanismen sind weitere Studien notwendig und auch geplant. Die Aufklärung dieser Zusammenhänge war nicht Schwerpunkt unserer Studie, so dass an dieser Stelle nicht intensiver darauf eingegangen werden soll.

4.7.3 Ergebnisse der dynamischen Konturtonometrie und okulären Pulsamplitude

Die Untersuchungen des intraokulären Drucks und der okulären Pulsamplitude ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die okuläre Pulsamplitude (OPA) – als Differenz des systolischen und diastolischen Augeninnendrucks – spiegelt die pulsabhängigen Unterschiede des Augeninnendrucks wider. Der Druckpuls wird in den Gefäßen der Choroidea erzeugt, so dass die OPA als Surrogatparameter der choroidalen Durchblutung, der kardialen Funktion und des Zustandes von hirn- und augenzuführenden Gefäßen anwendbar ist (135). So konnten über Seitendifferenzen der OPA – die normalerweise weniger als 0,5 mmHg betragen – Erkrankungen wie Stenosen der Arteria carotis interna, Okklusionen extrakranieller Gefäße und durale Fisteln im Bereich des Sinus cavernosus entdeckt werden (135,205). Des Weiteren wurden für zahlreiche Augenerkrankungen und vor allem dem Glaukom Korrelationen mit einer erniedrigten OPA beschrieben, wobei gleichzeitig ein verminderter pulsatiler okulärer Blutfluss festgestellt wurde (206). Dies hat die Annahme einer vaskulären Beteiligung in der Pathogenese des Glaukoms verstärkt.

Die mittlere OPA betrug in unserer Studie $2,65 \pm 1,24$ mmHg, wobei Werte zwischen 0,97 und 6,4 mmHg gemessen wurden. Die Ergebnisse stimmen mit denen anderer

Studien überein (135,185). Die höchsten Werte konnten für die Kontrollprobanden ($2,81 \pm 1,28$ mmHg), die niedrigsten für die Rheumagruppe ($2,42 \pm 1,15$ mmHg) festgestellt werden. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich nicht. Jedoch könnten die tendenziell niedrigeren Werte in der Rheuma- und Hypertonusgruppe Hinweise auf eine vaskuläre Beteiligung mit verminderter choroidaler Perfusion im Rahmen dieser Erkrankungen sein. Da die Abweichungen nur gering und ohne statistische Signifikanz ausfallen und bisher keine definierten Normwerte vorliegen, muss die Tendenz jedoch eher als zufällig als tatsächlich krankheitsbedingt angesehen werden.

Methodisch bedingte Unterschiede zwischen GAT und DCT führen zur Messung unterschiedlicher Augeninnendruckwerte, die miteinander korrelieren und bei Gesunden in der DCT ungefähr $3,1 \pm 1,4$ mmHg höher sind (207). An Kadaveraugen in einer Arbeit von Kniestedt et al. konnten sogar noch höhere Differenzen evaluiert werden (208). Mit durchschnittlich $16,5 \pm 2,5$ mmHg ähneln die Werte unserer Studie denen der vorhandenen Publikationen. Sie sind im Mittel etwas niedriger und mit durchschnittlich $3,7$ mmHg höher als in der GAT, wobei letztgenannte Abweichung für die Hypertonusgruppe mit $4,2$ mmHg am größten war. Für jeweils einen Rheuma- und einen Hypertonuspatienten konnten nach der dynamischen Konturtonometrie erhöhte Augeninnendruckwerte festgestellt werden, die bei Aufnahme dieses Einschlusskriteriums zum Ausschluss dieser Patienten aus der Studie geführt hätten. Dies ist jedoch spekulativ, da bisher keine sicheren Normgrenzen vorhanden sind und somit bei der Studienplanung auf die klassische GAT zurückgegriffen wurde. Relevante Abweichungen zu den vorliegenden Publikationen können nicht festgestellt werden und auch die Augeninnendruckwerte der dynamischen Konturtonometrie Pascal bei gleichzeitig vergleichbaren systemischen Blutdruckwerten unterscheiden sich im Gruppenvergleich nicht signifikant voneinander, so dass sich ein für die RA oder die arterielle Hypertonie charakteristischer Zusammenhang anhand der vorliegenden Daten nicht ergibt.

4.7.4 Ergebnisse der bildgebenden Verfahren

Die Anwendung bildgebender Verfahren in der Augenheilkunde ist für die RA und den arteriellen Hypertonus bisher nicht bekannt. Demzufolge lassen sich in den Publikationen auch keine für diese Erkrankungen spezifischen Veränderungen und Ergebnisse eruieren.

Bildgebende Verfahren sind aufgrund ihrer guten Reproduzierbarkeit und geringen Variabilität in der ophthalmologischen Praxis weit verbreitet. Bei ihrer Anwendung wird jedoch wenig hinsichtlich allgemeiner Systemerkrankungen kontrolliert, so dass es überhaupt nicht klar ist, wie und ob sie die Ergebnisse des OCT oder HRT beeinflussen.

Auf der Grundlage der theoretischen Überlegungen und Darstellungen in der Einleitung kann ihre Anwendung jedoch gerechtfertigt werden. Der erstmalige Einsatz unter kontrollierten Bedingungen stellt somit einen weiteren Schritt bei der Aufklärung von Zusammenhängen zwischen Ophthalmologie und Rheumatologie dar.

4.7.4.1 Retinale Nervenfaserschichtdicke mit dem OCT

Bei der Bestimmung der retinalen Nervenfaserschichtdicke konnten für die untersuchten Patientenkollektive weder im Gesamtdurchschnitt noch in den Einzelquadranten signifikante Unterschiede nachgewiesen werden.

Die Nervenfaserschicht der Retina ist eine sehr wichtige Struktur bei der Beurteilung eines Sehnervenschadens. In ihr verlaufen die Axone der retinalen Ganglienzellen zur Papille, um dort gebündelt als Nervus opticus das Auge zu verlassen. Ihre Dicke wird häufig im Rahmen der Diagnostik eines Glaukoms bestimmt und korreliert dabei mit dem Ausmaß eines Zellunterganges (119). Das OCT mit seiner systemeigenen Normdatenbank ist nachweislich durch die Bestimmung der retinalen Nervenfaserschichtdicke zur Unterscheidung eines glaukomekrankten und gesunden Auges geeignet (157). In einer Studie von Wolff et al. mit dem Stratus OCT zeigten sich die Nervenfaserschichtdicken bei Glaukopatienten ($76,15 \mu\text{m} \pm 14,74 \mu\text{m}$) im Vergleich zu Normalprobanden ($99,06 \mu\text{m} \pm 9,68 \mu\text{m}$) deutlich reduziert (157).

Das Glaukom wird ätiologisch zunehmend auf eine komplexe vaskuläre Dysregulation und Mikrozirkulationsstörung zurückgeführt (129,209). Derartige Prozesse konnten auch für die RA und den arteriellen Hypertonus beschrieben werden, so dass wir mit dieser hochspezifischen Untersuchungsmethode relevante Unterschiede zwischen den Gruppen erwarteten.

Die durchschnittlich größten retinalen Nervenfaserschichtdicken konnten für die Rheumapatienten ($95,61 \mu\text{m} \pm 11,94 \mu\text{m}$), die kleinsten für die Kontrollprobanden ($89,97 \mu\text{m} \pm 8,16 \mu\text{m}$) ermittelt werden. Eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen fand sich nicht. Im Vergleich zu der erst kürzlich veröffentlichten Studie von

Wolff et al. zeigen alle Gruppen etwas geringere Werte als die dort untersuchten Normalprobanden ($99,06 \mu\text{m} \pm 9,68 \mu\text{m}$) (157). Allerdings zeichnen sich diese durch ein deutlich geringeres Durchschnittsalter als die für unsere Studie festgelegten Altersgrenzen aus. Des Weiteren lässt sich für alle unsere Gruppen ein großer Unterschied zu den Schichtdicken der dort untersuchten Patienten mit einem manifesten Glaukomschaden feststellen. Bei den in unserer Studie untersuchten Patienten ist demzufolge nicht von einem strukturellen Defekt der retinalen Nervenfaserschichtdicke auszugehen. Mistlberger et al. ermittelten für gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 53,0 Jahren eine durchschnittliche retinale Nervenfaserschichtdicke von $90,86 \mu\text{m} \pm 14,17 \mu\text{m}$, was die Ergebnisse unserer Kontrollgruppe ($53,1 \pm 3,25$ Lebensjahre) als normwertig bestätigt (210). Da sowohl Rheuma- als auch Hypertonuspationen ähnliche Werte aufweisen, ist ein RA-spezifischer Effekt nicht anzunehmen.

Ein weiteres wichtiges Kriterium bei der Beurteilung eines Sehnervenschadens ist die Konfiguration der Papillenexkavation. Dabei handelt es sich um eine Einsenkung in der Papille, wo definitionsgemäß keine Sehnervenfasern durch die Lamina cribrosa treten. Bei der Spiegelung des Augenhintergrundes (Funduskopie) stellt sie sich physiologisch als queroval dar (119). Dabei wird ihre Form maßgeblich durch die große Anzahl von einlaufenden Nervenfasern im inferioren und superioren Quadranten bestimmt. Kommt es wie bei einem Glaukom zu einem Untergang retinaler Ganglienzellen und ihrer Nervenfasern, gehen genau diese Faserstränge frühzeitig zugrunde (119). Funduskopisch spiegelt sich dies über eine relative Vergrößerung der Exkavation zur Papillenfläche (vergrößerte C/D-Ratio) und eher hochovalen Konfiguration der Papillenexkavation wider. Andersherum betrachtet, ist die retinale Nervenfaserschichtdicke in diesen Quadranten reduziert, was durch bildgebende Verfahren wie dem OCT nachvollzogen werden kann. Die ISNT-Regel, welche die quadrantenbezogene Anzahl der einziehenden Nervenfasern in physiologisch absteigender Reihenfolge (inferior → superior → nasal → temporal) beschreibt, dient dabei zur Orientierung.

In allen Gruppen wurde die Reihenfolge der retinalen Nervenfaserschichtdicken in den Einzelquadranten entsprechend der ISNT-Regel eingehalten. Rheumapatienten weisen die durchschnittlich größten Nervenfaserschichtdicken auf, so dass sich dies auch für die Einzelquadranten bestätigt. Eine Ausnahme stellt der temporale Quadrant dar, in

dem Rheumapatienten die kleinsten Schichtdicken – gefolgt von Kontrollprobanden und Hypertonuspatienten – zeigen. Dies ist insofern interessant, da der temporale Quadrant eine sehr bedeutende Zone für das hochauflösende Sehen und Lesen aufgrund der dort einziehenden Nervenfasern aus der Makula mit ihrer Fovea centralis („cecocentrales Gesichtsfeld“) ist (202). Obwohl diese Region erst spät in der Abfolge der Schädigungsmechanismen bei einem Glaukom betroffen ist, wurde bei myopen Augen die größte Variabilität der Ergebnisse für diesen Quadranten beschrieben (202). Die in dieser Studie untersuchten Patienten unterschieden sich hinsichtlich der ophthalmologischen Parameter nicht signifikant, so dass dieser Einfluss bei der Bewertung der Daten nicht wesentlich berücksichtigt werden muss. Hochmyope Augen wurden durch die Studienkriterien ausgeschlossen. Außerdem muss dem gegenüber gestellt werden, dass keiner der Probanden auffällige „glaukomtypische“ Konstellationen im Vergleich mit altersentsprechenden Normalprobanden aus der systemeigenen Datenbank aufweist. Alle Teilnehmer wurden „grün“ klassifiziert. Die Unterschiede der Werte sind quantitativ sehr gering und eine statistische Signifikanz lässt sich nicht nachweisen, so dass wir eher von einem zufälligen Zustandekommen der Ergebnisse ausgehen.

4.7.4.2 Makulaschichtdicke mit dem OCT

Bei der Bestimmung der Makulaschichtdicke und ihrem Gesamtvolumen konnten für die untersuchten Patientenkollektive keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Neben der Papille ist die Makula die funktionell und anatomisch wichtigste Struktur des hinteren Augenabschnitts. Sie beinhaltet die Fovea centralis und ist aufgrund der strukturellen Anordnung ihrer Sehsinneszellen der „Ort des schärfsten Sehens“. Sie ermöglicht uns das hochauflösende Farbsehen, Kontrastsehen, Lesen und Erkennen von Gesichtern. Ihre aus medizinischer Sicht faszinierende Funktion und Organisation wird jedoch meistens erst durch einen schleichenden Sehverlust zum Beispiel im Rahmen der altersbedingten Makuladegeneration bemerkt. Diese geht mit einer zunehmenden Einschränkung der Lebensqualität einher und gilt als häufigste Erblindungsursache jenseits des 65. Lebensjahres in Deutschland (211). Neben einer genetischen Prädisposition gelten auch hier vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren und okuläre Mikrozirkulationsstörungen mit Akkumulation verschiedener

Stoffwechselprodukte als Hauptursache für die Entwicklung dieser Erkrankung (129). Insbesondere der arteriellen Hypertonie und Atherosklerose kommt dabei eine wesentliche Bedeutung zu (212). Nach Laserkoagulation bei choroidaler Neovaskularisation wurde ein signifikant schlechteres Sehergebnis bei Patienten mit arterieller Hypertonie als bei normalem Blutdruckverhalten gezeigt (129,213). Auch für einen strukturellen Sehnervendefekt wie bei einem Glaukom konnten Auffälligkeiten der Makulaschichtdicke gezeigt werden. So wurden in einer Studie von Leung et al. signifikant reduzierte Makulaschichtdicken bei Glaukompatienten im Vergleich zu Normalprobanden beschrieben (214). Auch andere Publikationen wie die von Lederer et al. bestätigen eine enge und empfindliche Korrelation des Makulavolumens mit strukturellen Sehnervendefekten wie bei einem Glaukom (160). Für unsere Studie konnten Gruppenunterschiede anhand dieser Erkenntnisse und den bekannten ätiologisch zugrunde liegenden Zusammenhängen hypothetisch erwartet werden.

Bei allen Gruppen wurden die kleinsten Schichtdicken im zentralen Sektor und die größten Schichtdicken im inneren Ring der Quadranten nachgewiesen. Dies entspricht der physiologischen doppelhöckerigen Form einer gesunden Makula im Querschnitt. Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich im Gruppenvergleich weder für die einzelnen Sektoren noch für das Gesamtvolumen.

Rheumapatienten weisen mit im Durchschnitt $6,77 \text{ mm}^3$ die tendenziell niedrigsten Gesamtvolumina auf, wobei alle Gruppen oberhalb denen von Paunescu et al. ermittelten Gesamtvolumina für Normalprobanden von $6,62 \text{ mm}^3$ lagen (148). Gleiches konnte für das zentrale Segment ($200,2 \pm 19,0 \text{ }\mu\text{m}$ vs. $205,75 \pm 21,28 \text{ }\mu\text{m}$ / $214,19 \pm 25,29 \text{ }\mu\text{m}$ / $215,26 \pm 29,73 \text{ }\mu\text{m}$) und die durchschnittliche Gesamtschichtdicke der Makula gezeigt werden ($234,2 \pm 10,1 \text{ }\mu\text{m}$ vs. $239,52 \pm 12,21 \text{ }\mu\text{m}$ / $241,79 \pm 10,64 \text{ }\mu\text{m}$ / $243,62 \pm 9,68 \text{ }\mu\text{m}$), die als zusätzliche Variable nach den mathematischen Überlegungen von Lederer und Paunescu et al. berechnet wurde (148,160). Ein struktureller Defekt im Bereich der Makula ist somit für die untersuchten Gruppen nicht nachzuweisen.

Bis auf den inferior äußeren Quadranten lassen sich für die Rheumapatienten die niedrigsten Schichtdicken – mehrheitlich gefolgt von den Hypertonuspatienten – in den Einzelsektoren darstellen. Spekulativ gesehen, könnte diese Tendenz auf einen schädigenden Einfluss der Systemerkrankung zurückzuführen sein. Da jedoch alle

Gruppen normale Werte für die Makulasektoren aufweisen, die Differenzen sehr klein sind und eine statistische Signifikanz nicht nachgewiesen werden kann, gehen wir nicht von einem systematischen bzw. krankheitsspezifischen Effekt aus und bewerten die Tendenz als zufällig entstanden.

4.7.4.3 Stereometrische Parameter der Papille mit dem HRT

Bei der Bestimmung der Papillenfläche, Randsaumfläche, Exkavationsfläche, des Randsaumvolumens, des Exkavationsvolumens, der mittleren und maximalen Exkavationstiefen, der Flächenquotienten und der FSM- und RB-Funktion konnten keine signifikanten Unterschiede für die untersuchten Patientenkollektive nachgewiesen werden. Die Mittelwerte der genannten Parameter lagen für alle Gruppen ungefähr im mittleren Bereich der vordefinierten Normgrenzen des HRT. Für die retinale Nervenfaserschichtdicke und Höhenvariation der Kontur konnten jedoch für die Rheuma- und Kontrollgruppe etwas niedrigere Werte im Vergleich zur Hypertonusgruppe gemessen werden. Obwohl auch hier alle Mittelwerte innerhalb des Referenzbereichs lagen, ist der Unterschied im Vergleich zur Hypertonusgruppe für diese beiden Variablen statistisch signifikant verschieden.

Die Papille (Sehnervenkopf) ist eine äußerst wichtige Struktur zur Beurteilung einer Erkrankung des Sehnervs. An ihr sammeln sich sämtliche Axone der retinalen Ganglienzellen, um im äußeren Bereich der Papille (Randsaum) den Bulbus durch die Lamina cribrosa zur Bildung eines gemeinsamen Sehnervs zu verlassen. Der zentrale Bereich der Papille ist frei von Nervenfasern (Exkavation), stattdessen treten an dieser Stelle die versorgenden Blutgefäße in das Augennere hinein.

Umbauvorgänge an der Lamina cribrosa, zum Beispiel durch einen erhöhten Augeninnendruck oder Mikrozirkulationsstörungen im Rahmen einer Atherosklerose, werden maßgeblich für die Entwicklung eines Glaukoms verantwortlich gemacht (108,215). Der Untergang retinaler Ganglienzellen und ihrer Axone wird somit auch am Sehnervenkopf manifest und zeigt sich durch eine charakteristische Verringerung des neuroretinalen Randsaums und einer Vergrößerung der Papillenexkavation. Durch diese Konstellation wird auch der Flächenquotient (C/D-Ratio) größer. Das HRT ist eine etablierte Methode zur Detektion derartiger Veränderungen, so dass auf Grundlage der eingangs beschriebenen theoretischen Überlegungen Unterschiede zwischen den Gruppen erwartet wurden.

Bei den von uns untersuchten Patienten zeigten die Kontrollprobanden die kleinsten Randsaumflächen ($1,41 \pm 0,34 \text{ mm}^2$ vs. $1,58 \pm 0,35 \text{ mm}^2$ bei Rheumapatienten und $1,51 \pm 0,29 \text{ mm}^2$ bei Hypertonuspatienten) und größten Exkavationsflächen ($0,45 \pm 0,32 \text{ mm}^2$ vs. $0,41 \pm 0,38 \text{ mm}^2$ bei Rheumapatienten und $0,35 \pm 0,27 \text{ mm}^2$ bei Hypertonuspatienten). Demzufolge fielen sie auch durch die größten Flächenquotienten und Exkavationsvolumina bzw. durch die kleinsten Randsaumvolumina auf. Ein systematischer Zusammenhang zwischen den Rheuma- und Hypertonuspatienten fand sich für die genannten Merkmale nicht und ihre Werte lagen nah beieinander. Insgesamt konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen für diese Merkmale detektiert werden.

Die Ergebnisse sind jedoch insofern interessant, da aufgrund der theoretischen Überlegungen zumindest diese tendenzielle Entwicklung eher für die Rheuma- und/oder Hypertonusgruppe erwartet worden war. Dass nun ausgerechnet die Kontrollprobanden systematisch für diese wichtigen Merkmale eines potenziellen Sehnervendefektes im Gruppenvergleich auffielen, ist überraschend. Auch die Papillenfläche als Basis für die Ableitung der stereometrischen Parameter unterscheidet sich nicht signifikant, so dass die Tendenzen auch nicht darauf zurückgeführt werden können. Dies ist sogar gegensinnig der Fall, da die Kontrollprobanden die kleinsten Papillenflächen ($1,86 \pm 0,56 \text{ mm}^2$ vs. $1,99 \pm 0,55 \text{ mm}^2$ bei Rheumapatienten und $1,86 \pm 0,35 \text{ mm}^2$ bei Hypertonuspatienten) aufweisen und so in ihren Merkmalsausprägungen eher noch unterschätzt werden. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz, einer Tendenz, die sich innerhalb der Referenzwerte abspielt, sowie der fehlenden Erfahrungswerte dieser Untersuchungsmethode mit Systemerkrankungen würde eine Wertung im Sinne einer möglicherweise „kranken“ Kontrollgruppe oder „zu gesunden“ Rheumagruppe aber aus unserer Sicht zu weit gehen. Die im Vergleich zur Studie von Vihanninjoki et al. ermittelten Randsaumflächen für Normalprobanden von $1,47 \pm 0,33 \text{ mm}^2$ entsprechen nahezu denen unserer Kontrollprobanden, was unsere Haltung bestätigt (177). Patienten mit beginnenden strukturellen Defekten ($1,18 \pm 0,40 \text{ mm}^2$) und manifesten Glaukomschäden ($0,65 \pm 0,29 \text{ mm}^2$) wiesen in jener Studie außerdem nochmals deutlich schlechtere Ergebnisse für die Randsaumfläche auf (177). Dennoch muss aufgrund des Durchschnittsalters der Kontrollgruppe, in dem sich klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren hauptsächlich manifestieren, auch diese Betrachtung mitberücksichtigt werden. So konnte in einer 2003 durchgeführten Bevölkerungsstudie

des Robert-Koch-Instituts gezeigt werden, dass 55 % der Männer und 70 % der Frauen bereits im Alter von 55 bis 60 Jahren an mindestens zwei chronischen Krankheiten leiden und somit als „multimorbide“ gelten (216). Möglicherweise war die Sensitivität dieser Begleiterkrankungen in unserer formal gesunden Gruppe zu gering, wenn man von einem Kollektiv ohne regelmäßige Arztbesuche im Vergleich zu einem engmaschig kontrollierten Rheumakollektiv ausgeht.

Hypertonuspatienten zeigen im Vergleich zu Rheuma- und Kontrollprobanden eine signifikant größere Höhenvariation der Kontur ($0,40 \pm 0,09$ mm vs. $0,33 \pm 0,08$ mm bei Rheumapatienten und $0,33 \pm 0,06$ mm bei Kontrollprobanden) und retinale Nervenfaserschichtdicke ($0,26 \pm 0,06$ mm vs. $0,21 \pm 0,05$ mm bei Rheumapatienten und $0,22 \pm 0,04$ mm bei Kontrollprobanden) mit dem HRT. Alle Mittelwerte liegen innerhalb der Referenzbereiche der im HRT integrierten Datenbank altersentsprechender Normalprobanden. Jedoch finden sich diese für Rheuma- und Kontrollprobanden im unteren Drittel des Referenzbereichs, wohingegen sie für die Hypertonusgruppe eher im mittleren Drittel liegen. Keine der Gruppen weist demzufolge wirklich „krankhafte“ Ergebnisse auf. Vihanninjoki et al. konnten für ihre untersuchten Normalprobanden (Durchschnittsalter 57 Jahre) exakt die gleichen Ergebnisse der retinalen Nervenfaserschichtdicke ($0,26 \pm 0,07$ mm) wie wir für unsere Hypertonusgruppe messen, so dass wir bei den Ergebnissen der Hypertonuspatienten nicht von pathologischen Werten ausgehen können (177). Rheumapatienten und Kontrollprobanden weisen etwas niedrigere Werte für die retinale Nervenfaserschichtdicke und das Randsaumvolumen im Vergleich zu den Normalprobanden der genannten Studie auf, dennoch unterscheiden sie sich deutlich zu den Werten, die für Patienten mit frühen strukturellen Veränderungen ($0,18 \pm 0,06$ mm für RNFL und $0,25 \pm 0,14$ für das Randsaumvolumen) oder einem manifesten Glaukomschaden ($0,08 \pm 0,06$ mm für RNFL und $0,08 \pm 0,06$ für das Randsaumvolumen) ermittelt werden konnten (177). Daher lässt sich für diese beiden Gruppen kein Hinweis für einen strukturellen Schaden des Sehnervs ableiten.

Dennoch sind die Werte im Vergleich zur Hypertonusgruppe statistisch signifikant verschieden, so dass man hypothetisch von einer „gesünderen“ Hypertonusgruppe ausgehen kann, da sich ihre Mittelwerte weiter zentral im Referenzbereich befinden. Andersherum kann somit aber nicht erklärt werden, warum die Kontrollgruppe und vor allem die Rheumagruppe, die ebenfalls unter Bluthochdruck leidet, signifikant

schlechtere Höhenvariationen und retinale Nervenfaserschichtdicken im HRT im Vergleich zur Hypertonusgruppe zeigen. Ein systematisch fundierter Zusammenhang ist aus unserer Sicht nicht gegeben, so dass wir das Zustandekommen der erhobenen Ergebnisse als zufällig interpretieren und keine spezifischen auf eine Systemerkrankung zurückzuführenden Effekte ableiten. Diese Interpretation geht mit den Ergebnissen der retinalen Nervenfaserschichtdicke im OCT, in denen keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt wurden, konform.

Unterschiedliche Ergebnisse der retinalen Nervenfaserschichtdicke zwischen HRT und OCT sind methodisch bedingt. Während sie im OCT direkt durch die Demarkierung der vorderen und hinteren Grenzstrukturen bestimmt wird, wird sie im HRT indirekt durch Extrapolation der topometrischen Informationen aus Höhenvariation und Lage der Referenzebene errechnet (210). Moreno-Montañés et al. wiesen eine geringere Sensitivität und Spezifität ihrer Bestimmung durch das HRT im Vergleich zum OCT nach, wodurch beide Verfahren nicht ausgetauscht werden können und das HRT für diese Variable etwas ungenauer als das OCT ist (217). Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass sich die Höhenvariation der Kontur nicht zur Detektion eines strukturellen Sehnervenschadens mit dem HRT eignet (217).

Die Bedeutung der FSM- und RB-Funktion hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines strukturellen Sehnervenschadens oder eines glaukomatösen Gesichtsfelddefektes wurde im Methodenteil erläutert. Für beide fanden sich keine signifikanten Unterschiede, so dass eine Neigung von Patienten mit einer bestimmten Systemerkrankung zu strukturellen Defekten des Sehnervs für die in unserer Studie untersuchten Patientenkollektive nicht angenommen werden kann. Für zwei Patienten der Rheumagruppe wurden jedoch negative und somit per definitionem pathologische Werte in der FSM-Funktion ermittelt, die in der Moorfieldsanalyse ebenfalls als „außerhalb normaler Grenzen“ klassifiziert wurden. Ein Hypertonuspatient zeigte negative Werte, wurde in der Moorfieldsanalyse jedoch als „innerhalb normaler Grenzen“ klassifiziert. Für die RB-Funktion wurde ein Rheumapatient negativ gewertet, für den auch die FSM-Funktion und Moorfieldsanalyse pathologisch war. Es handelt sich vermutlich aber eher um Einzeleffekte als um einen systematischen Effekt einer Systemerkrankung.

In der Moorfields-Klassifikation wurden 83 % der Rheumapatienten, 71 % der Hypertonuspapatienten und 68 % der Kontrollprobanden als normwertig im Vergleich zu altersentsprechenden Normalprobanden klassifiziert. Zwar wurden mit insgesamt jeweils 3 Patienten der Rheuma- und Hypertonusgruppe mehr Patienten als „außerhalb normaler Grenzen“ im Vergleich zu den Kontrollprobanden mit nur einem Probanden in dieser Kategorie klassifiziert, auffällig ist jedoch eine verhältnismäßig größere Abweichung der Kontrollprobanden von der als normal anzusehenden Kategorie. Die Ergebnisse sind insofern bemerkenswert, da es sich um eine sehr sensitive und spezifische Methode für frühzeitige strukturelle Veränderungen am Sehnervenkopf handelt. Bei frühen Glaukomformen mit Gesichtsfelddefekten von durchschnittlich -3,6 dB hat die Moorfields-Regressionsanalyse eine Sensitivität von 84,3 % und eine Spezifität von 96,3 % in der Detektion struktureller Läsionen (162). Das temporo-supere Papillensegment hat dabei den höchsten prädiktiven Wert für das Vorliegen eines Glaukoms (162,166). In einer Studie zur Untersuchung von Patienten mit okulärer Hypertension konnten glaukomatöse Veränderungen durch die MRA früher als durch die Gesichtsfeldanalyse erfasst werden, wodurch Patienten mit Konversion in ein manifestes Glaukom schneller erkannt wurden (169). Signifikante Auffälligkeiten ergaben sich jedoch für die Moorfields-Klassifikation im Gruppenvergleich nicht, so dass es sich auch in diesem Falle wahrscheinlich um Einzeleffekte ohne nachweislichen Gruppeneffekt handelt.

Obwohl sich bis auf die Höhenvariation und retinale Nervenfaserschichtdicke im HRT keine statistisch signifikanten Unterschiede der Merkmale nachweisen ließen, geben bestimmte Tendenzen Raum zur Spekulation.

Es ist denkbar, dass die Kontrollprobanden durch dieses sensitive Verfahren besser als bisher untersucht werden können, wodurch sich Auffälligkeiten besser als mit anderen Methoden zuvor nachweisen lassen. Im Vergleich zur konventionellen Funduskopie, in der die Kontrollprobanden die niedrigsten und somit formal besten C/D-Ratios aufwiesen, zeigen sie im HRT die größten und somit schlechtesten Quotienten. Nochmals sei darauf verwiesen, dass sich keine signifikanten Unterschiede für die Merkmale zeigen. Aber die Berücksichtigung der Moorfields-Klassifikation, bei der 6 von 19 Probanden (32 %) nicht „innerhalb normaler Grenzen“ zu finden waren, könnte für diese Vermutung als zusätzliches Argument herangezogen werden. Ihre Augenhintergrundspiegelungen stellten sich hingegen alle normal und unauffällig dar.

Anderenfalls kann für Patienten mit RA ein eher „Zellstruktur schützender Effekt“ anhand der Untersuchungsergebnisse vermutet werden. Die mit 83 % höchste Anzahl von Patienten „innerhalb normaler Grenzen“ könnte als Argument für diese mögliche Variante herangezogen werden. Einzelne Rheumapatienten fanden sich aber „außerhalb normaler Grenzen“ in der Moorfields-Klassifikation, so dass sich aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz und unter Betrachtung der Ergebnisse insgesamt kein auf die Systemerkrankung selbst zurückzuführender Effekt ableiten lässt.

Die Laserscanning-Ophthalmoskopie mit dem HRT ist eine Untersuchungsmethode mit sehr hoher Reproduzierbarkeit und geringer Variabilität (169). Allerdings ist das Ermitteln der stereometrischen Daten sehr von der Position der Konturlinie als äußere Begrenzung der Papille abhängig. Diese kann untersucherabhängig unterschiedlich markiert werden, wodurch hohe Interobservervariabilitäten beobachtet werden können (178). Insbesondere für eine kleine C/D-Ratio wurde dieser Effekt beobachtet (178). Da alle Untersuchungen inklusive Auswertungen jedoch von derselben erfahrenen Untersucherin durchgeführt wurden, kann dieser wichtige Einflussfaktor für unsere Studie vernachlässigt werden.

4.8 Kritische Betrachtung der Untersuchungsmethoden im Hinblick auf die theoretischen Überlegungen

Die diagnostische Beurteilung eines strukturellen Sehnervendefektes beruht auf der Funduskopie, der Perimetrie und den bildgebenden Verfahren, wobei letztere in unserer Studie den Mittelpunkt der Betrachtungen darstellten. Perimetrische Untersuchungen wurden in unserem Falle nicht berücksichtigt, da zahlreiche Publikationen den Nachweis von strukturellen Schädigungen des Sehnervs noch vor dem Auftreten manifester Gesichtsfelddefekte in der Weiß/Weiß-Perimetrie postulieren (162,169,218). So beschrieben Sommer et al. Auffälligkeiten der retinalen Nervenfaserschichtdicke bis zu 6 Jahre vor einem nachweisbaren Gesichtsfelddefekt bei bis zu 60 % der Probanden (144,146).

In Anbetracht der Studienhypothese und dem Fortschritt im Verständnis der zellulären Schädigungsmechanismen muss diese von uns übernommene Einschätzung jedoch kritisch bewertet werden. Neuere Betrachtungen des Schädigungsmechanismus einer

Sehnervenerkrankung wie bei einem Glaukom gehen von einem schleichenden lebenslangen Prozess aus, in dessen Verlauf die retinalen Ganglienzellen durch biochemische Prozesse irreversibel zerstört werden (120). Eine verminderte respiratorische Mitochondrienaktivität, Anreicherung freier Radikale, oxidativer Stress sowie subklinische Entzündungsprozesse und NF κ B-vermittelte immunologische Vorgänge konnten bereits als mitverantwortliche Stoffwechselprozesse identifiziert werden, an dessen Ende bei Überschreiten der zellulären Kapazität die Apoptose bzw. Nekrose steht (120). In Abhängigkeit der interindividuellen Ausstattung mit neuroprotektiven Mechanismen vollzieht sich dieser Prozess mehr oder weniger schnell. Im Gegensatz zur kumulativen Schadhypothese nach Osborne konnte in neueren Studien eine Art „reduzierte homöostatische Aktivität“ der retinalen Ganglienzellen nachgewiesen werden, die erst bei Überschreiten der zellulären Regulationskapazität durch Hinzutreten weiterer Schädigungsmechanismen, wie zum Beispiel stark schwankender Augeninnendruckwerte, in ihrer Apoptose münden (120). Anhand dieser Erkenntnisse kann geschlussfolgert werden, dass zunächst der Funktionsstoffwechsel der Zelle beeinträchtigt wird und sie bei weiterer Akkumulation ungünstiger biochemischer Prozesse in den Erhaltungsstoffwechsel übergeht (120). In diesem Stadium lebt die Zelle, führt aber ihre Funktion nicht oder nur begrenzt aus. Der veränderte Funktions- oder Erhaltungsstoffwechsel einer Zelle kann jedoch nicht mit bildgebenden topometrischen Verfahren nachgewiesen werden, da diese einen strukturellen Schaden erst nach eingesetzter Apoptose und dem Untergang der Zelle erfassen. Die in unserer Studie mittlere Erkrankungsdauer der RA von durchschnittlich 12,4 Jahren und der arteriellen Hypertonie von 9,6 Jahren in der Rheumagruppe sowie 8,2 Jahren in der Hypertonusgruppe wäre unter Annahme eines schleichenden und lebenslangen Schädigungsprozesses retinaler Ganglienzellen möglicherweise noch zu kurz, um einen neuronalen Defekt mit derartigen Methoden nachweisen zu können. Allerdings kann man bisher den zeitlichen Rahmen der ablaufenden Schädigungsmechanismen ebenso wenig definieren (120). Entgegen früherer Studien zeigten Mardin und Hoesl et al. eine fehlende Sensitivität bildgebender Verfahren für den Nachweis eines frühen Glaukomschadens, was diese Theorie unterstützen würde (219,220).

Die Konsequenz dieser Überlegungen läge die Anwendung von Verfahren nahe, die einen reduzierten Funktions- oder Erhaltungsstoffwechsel anzeigen würden. Neue

perimetrische Verfahren wie die Flimmerperimetrie oder Frequenzverdopplungsperimetrie scheinen dafür geeignet zu sein und sollten bei zukünftigen Studien zu diesem inhaltlichen Kontext berücksichtigt werden (120). Sie zielen auf den Nachweis subklinischer Funktionsstörungen ab und konnten bereits für vaskuläre Erkrankungen wichtige Ergebnisse zeigen. So wurden bereits okuläre Funktionsstörungen durch Veränderungen in der Farbwahrnehmung und der Rauschfeld-Kampimetrie bei koronarer Herzkrankheit, Nikotinabusus und arterieller Hypertonie detektiert (116,117,118,221). Außerdem konnten im Rahmen einer Studie an 25 RA-Patienten signifikante Auffälligkeiten in der Flimmerperimetrie für dieses Patientenkollektiv nachgewiesen werden (131).

Obwohl der Anwendungszeitpunkt psychophysischer und bildgebender Verfahren bei der Glaukomdiagnostik noch kontrovers diskutiert wird, wurden im Early Manifest Glaucoma Trial deutlich bessere Erfassungsraten durch die achromatische Perimetrie für einen Progressionsnachweis im Vergleich zu papillenmorphologischen Verfahren gezeigt (120). Das lag allerdings an speziellen Programmen, da sich die achromatische Perimetrie sonst nachweislich nicht zur Frühdiagnostik eignet (120). Sie zeigt Skotome erst nach einem Ganglienzellverlust von circa 25 bis 40 % an und ist schlichtweg zu unselektiv in der Reizung besonders frühzeitig betroffener empfindlicher Ganglienzellsysteme (131,218,222). Frühere Studien zum Nachweis eines Glaukomschadens oder einer Glaukomprogression verglichen bildgebende Verfahren häufig mit der achromatischen Perimetrie und schnitten dadurch in den meisten Fällen besser ab (120). Neuere perimetrische Methoden wie die Frequenzverdopplungs-, Flimmer- oder Flickerperimetrie zeigen einen Frühdefekt oder eine Progression besser an und erreichen daher von allen Screeningmethoden die höchsten Sensitivitäten, auch gegenüber den bildgebenden Verfahren (223,224). Ihre Sensitivität für mikrozirkulatorisch bedingte Auffälligkeiten ist hoch (131).

Für unsere Studie wäre daher die Durchführung perimetrischer Verfahren interessant gewesen, um einen durch die Systemerkrankung vorstellbaren Funktionsverlust der retinalen Ganglienzellen, ähnlich wie bei einem Glaukom, möglicherweise früher als einen manifesten Nervenfaserverlust nachzuweisen, der immer Zeichen einer apoptotisch schon zugrunde gegangenen Zelle ist. Zukünftige Studien sollten die geschilderten Überlegungen zur biologischen Abfolge der Zellschädigung und entsprechend geeigneter Untersuchungsverfahren daher unbedingt berücksichtigen.

4.9 Kritische Betrachtung der Gruppenzusammensetzung im Hinblick auf die theoretischen Überlegungen

Beide Patientengruppen sind in sich nicht vollständig homogen. So unterscheiden sich die Rheumapatienten hinsichtlich der Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität und medikamentösen krankheitskontrollierenden Therapie. Hypertonuspatienten fallen ebenfalls durch eine unterschiedliche Krankheitsdauer und antihypertensive Medikation auf. Zusätzlich gibt es Unterschiede in der Behandlung des Bluthochdrucks zwischen den beiden Gruppen.

So werden nur 12/18 (67 %) Patienten der Rheumagruppe im Vergleich zu 18/21 (86 %) Patienten der Hypertonusgruppe mit einem ACE-Hemmer/Angiotensin II-Antagonisten als einem aufgrund seiner positiven Effekte hinsichtlich sekundärer Endorganschäden zu Beginn der Blutdrucktherapie stehenden Wirkstoffgruppe behandelt. Möglicherweise macht sich dies in einem um circa 4 mmHg höheren systolischen und um 2 mmHg höheren mittleren arteriellen Blutdruck bemerkbar und hätte potenziell schlechtere Studienergebnisse zur Folge haben können.

Auch die rheumatologischen Behandlungsformen sind verschieden und greifen tiefgründig in die inflammatorischen Prozesse des Körpers als wesentliche Mediatoren einer frühzeitigen Atheroskleroseinduktion ein. Gehen wir aufgrund der hohen Anzahl eingesetzter DMARDs oder TNF α -Antagonisten (17/18 Patienten (94 %)) von einer guten Aktivitäts- und Entzündungskontrolle der Erkrankung aus, so könnte dies studienbeeinflussende Effekte haben und ein Ausbleiben von signifikanten Unterschieden entgegen der Studienhypothese erklären. Zahlreiche Studien untersuchten den Einfluss der antiinflammatorischen Therapie hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos. Eine vor kurzem veröffentlichte Publikation von Marks et al. konnte einen deutlichen protektiven Effekt von MTX hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit RA aufzeigen (193). Herzinsuffizienz-, Herzinfarkt- und Schlaganfallraten können unter MTX-Therapie deutlich reduziert werden, wobei aufgrund verschiedener methodischer Herangehensweisen gerade für letztgenannte Endpunkte noch keine Übereinstimmung aller Studien zu verzeichnen ist (193). Unter der Annahme der frühzeitigen Manifestation entzündlicher Veränderungen an Gelenken und Gefäßen wird somit eine sehr rasche antientzündliche Therapie mit MTX in noch sehr frühen Stadien der Erkrankung, im sogenannten „window of

opportunity“, sowohl aus arthritischer als auch kardiovaskulärer Sicht empfohlen (193). Auch für die Gruppe der TNF α -Antagonisten konnte durch Listing et al. ein präventiver Effekt bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Rahmen einer guten Entzündungskontrolle an 2757 RA-Patienten im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollprobanden gezeigt werden (225). Im Vergleich zwischen TNF α -Antagonisten und DMARDs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Senkung des Myokardinfarktrisikos, wobei sich die Wahrscheinlichkeit nochmals deutlich bei einem guten Ansprechen auf die TNF α -Inhibition innerhalb der ersten 6 Monate reduzierte (226). Die Daten bestätigen, dass eine Reduktion der inflammatorischen Aktivität eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos zur Folge hat und somit den Nachweis vaskulär bedingter Schädigungen am Auge beeinflusst haben kann (193,227). Ergänzend muss in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass die Einnahme von Glukokortikoiden oder NSAR nicht systematisch erfasst wurde und der Einfluss dieser mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergehenden Medikamentengruppen nicht sicher beurteilt werden kann (193). Inwiefern eine weitere Homogenisierung der Gruppen, inklusive Kontrolle der medikamentösen Therapie durch entsprechend engere Einschlusskriterien, überhaupt ein Zustandekommen der Studie und gemäß der Zielstellung bessere Aussagekraft gehabt hätte, bleibt jedoch spekulativ.

Des Weiteren unterscheiden sich die Gruppen signifikant hinsichtlich ihres Körpergewichts, welches in unserer Studie bei Rheumapatienten am größten und bei den Kontrollprobanden am geringsten ist. Möglicherweise ist dies auf eine durch den Krankheitsprozess bedingte Immobilität zurückzuführen, da viele Patienten hohe DAS-28 ($4,94 \pm 1,76$) und niedrige FFbH-Werte ($56,63 \pm 26,31$) aufweisen und somit deutlich in der Bewältigung von Alltagsaufgaben eingeschränkt sind (189,228). Andererseits weiß man, dass RA-Patienten bei Vorliegen von Komorbiditäten wie auch der Adipositas ihre Krankheitsaktivitäten signifikant höher einschätzen (216). Auch eine Gewichtszunahme unter der dauerhaften Einnahme von Glukokortikoiden käme als Erklärung in Betracht, wurde im Rahmen unserer Studie jedoch nicht systematisch erfasst (229). Aber auch die Hypertonuspationen zeigen höhere Körpergewichte gegenüber den Kontrollprobanden. Die Fettleibigkeit ist ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, so dass das höhere Körpergewicht in den beiden Patientengruppen möglicherweise sogar ursächlich für die Manifestation der arteriellen Hypertonie war (2,230). Unabhängig davon hätten wir jedoch einen eher zusätzlichen

negativen Faktor für die Entwicklung zellulärer Schädigungen im Rahmen einer Atherosklerose angenommen und schlechtere Ergebnisse erwartet, was sich in unseren Untersuchungen so allerdings nicht bestätigt hat. Da sich die Auswirkungen einer Adipositas momentan allerdings nur schwer einschätzen lassen, sollte für zukünftige Studien auf eine bessere Standardisierung des Körpergewichts geachtet werden, um eine zusätzliche kardiovaskuläre Einflussgröße besser kontrollieren zu können.

Die Zusammenhänge zwischen dem hormonell aktiven Fettgewebe und der Krankheitsaktivität werden gegenwärtig intensiv erforscht. Yacoub et al. wiesen, wie andere Studien zuvor, eine signifikant positive Korrelation zwischen einem erhöhten BMI und einer erhöhten Krankheitsaktivität im DAS-28 nach (228). In serologischen Untersuchungen adipöser RA-Patienten fanden sich nochmals deutlich höhere Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine und Adipokine, woraus geschlossen werden kann, dass der Entzündungsprozess im Rahmen einer RA zumindest teilweise durch das Fettgewebe selbst aufrechterhalten wird (228,230). So wurde auch durch Ferraccioli und Klaasen et al. ein deutlich schlechteres Ansprechen auf eine Biologikatherapie bei adipösen RA-Patienten im Vergleich zu Normalgewichtigen und eine 3-fach reduzierte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer klinischen Remission unter der TNF α -Inhibition beobachtet (230,231). Obwohl die Erforschung derartiger Zusammenhänge noch vieler Aufklärungsarbeit bedarf, könnten sie als Erklärung für die hohen Krankheitsaktivitäten unserer RA-Patienten herangezogen werden.

In unserer Studie wurden überwiegend Frauen untersucht. Dies ist jedoch auf die typische Geschlechterverteilung einer RA zurückzuführen. Geschlechtsabhängige Faktoren für das kardiovaskuläre Risikoprofil bei RA-Patienten sind bisher nicht ausreichend bekannt (3). Trotz eines genetischen und biophysikalisch deutlich geringeren kardiovaskulären Risikos bei Frauen im Vergleich zu altersentsprechenden Männern konnte bei weiblichen RA-Patienten bereits eine erhöhte Inzidenz von Herzinsuffizienz im Vergleich zu altersentsprechenden männlichen RA-Patienten detektiert werden (3,232). Auch das generelle Krankheitsbewusstsein kann stark zwischen den Geschlechtern variieren und somit zu einem unterschiedlichen kardiovaskulären Risiko in Abhängigkeit des Geschlechts beitragen (3). Dennoch sind geschlechtsspezifische Unterschiede gegenwärtig zu wenig untersucht, um ihren Einfluss auf die Studienergebnisse sicher zu bewerten, so dass diese weiblich dominierte Verteilung im Rahmen einer derartigen Studie akzeptiert werden kann.

4.10 Klinische Konsequenz bei der Anwendung der Verfahren

Für Patienten mit RA und arterieller Hypertonie sowie für Patienten mit arterieller Hypertonie allein konnten entgegen der Studienhypothese keine strukturellen und morphologischen Veränderungen der Retina und des Sehnervenkopfes erfasst werden. Die hier angewendeten Untersuchungsmethoden eignen sich demzufolge nicht, um den systemischen Einfluss einer entzündlichen Erkrankung mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität am Auge nachzuweisen.

Die zur Schädigung eines Sehnervs und der Netzhaut führenden Mechanismen sowie ihre engen Zusammenhänge zu Systemerkrankungen mit kardiovaskulärem Risiko bleiben jedoch sehr spannend und sollten auch in Zukunft durch den Ophthalmologen bei der Durchführung neuer Untersuchungsmethoden mitberücksichtigt werden.

Literaturverzeichnis

1. Lipsky PE. Rheumatoide Arthritis. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, eds. Harrison Innere Medizin. 17. Auflage, Band 2, Berlin, 2008:2569-80.
2. Herold G. Rheumatoide Arthritis (RA). In: Herold Innere Medizin, Auflage 2012, Köln, 2012:641-9.
3. Kung M, Störk S, Angermann CE. Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease. Does sex play a role? *Herz* 2005;30:512-21.
4. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis* 2008;67:30-4.
5. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systemic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:182-8.
6. Merkesdal S, Huelsemann JL, Mittendorf T, et al. Produktivitätskosten der rheumatoiden Arthritis in Deutschland: Kostenzusammensetzung und Prädiktion der Hauptkostenkomponenten. *Z Rheumatol* 2006;65:527-34.
7. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1175-83.
8. Jacobsson LT, Lindroth Y, Marsal L, et al. Rheumatoid arthritis: what does it cost and what factors are driving those costs? Results of a survey in a community-derived population in Malmö, Sweden. *Scand J Rheumatol* 2007;36:179-83.
9. Merkesdal S, Ruof J, Mittendorf T, et al. Health economics research in the area of chronic polyarthritis. *Z Rheumatol* 2002;61:21-9.
10. Mau W, Beyer W, Ehlebracht-König I, et al. Burden of illness. First routine report on socio-medical consequences of inflammatory rheumatic disease in Germany. *Z Rheumatol* 2008;67:157-64.
11. Mau W, Bornmann M, Weber H. Work disability work in the first year of chronic polyarthritis. A comparison with members of the legal health insurance. *Z Rheumatol* 1997;56:1-7.
12. Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, et al. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:505-15.
13. Tanaka E, Hoshi D, Igarashi A, et al. Analysis of direct medical and nonmedical costs for care of rheumatoid arthritis patients using the large cohort database, IORRA. *Mod Rheumatol* 2012 (Epub ahead of print).
14. Alten R, Bolten W, Krüger K, eds. Merckle Rheumatologie visuell – Rheumatologische Bilddatenbank. 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2004.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
16. Van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2113-21.

17. Puszczewicz M, Iwaszkiewicz C. Role of anti-citrullinated protein antibodies in diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arch Med Sci* 2011;7:189-94.
18. Engelmann R, Müller-Hilke B. Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene in Klinik und Forschung. *Z Rheumatol* 2009;68:485-90.
19. Senkpiehl I, Marget M, Wedler M, et al. HLA-DRB1 and anti-cyclic citrullinated peptide antibody production in rheumatoid arthritis. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:315-8.
20. Kaltenhäuser S, Pierer M, Arnold S, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:100-4.
21. Hill JA, Southwood S, Sette A, et al. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003;171:538-41.
22. Newton JL, Harney SM, Wordsworth BP, et al. A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2004;5:151-7.
23. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
24. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus, 2012. (Accessed November 25, 2012, at: http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Leitlinien/2012/leitlinie_s1__medikamentoese_therapie_ra.pdf)
25. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the „anchor drug“ for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:179-85.
26. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., Kosten der rheumatoiden Arthritis für die Gesellschaft, 2012. (Accessed November 20, 2012, at: http://dgrh.de/fileadmin/media/Die_DGRH/Publikationen/Frauenbuch/Hintergrund_ext_Rheumatoide_Arthritis_Kosten.pdf)
27. Merkesdal S, Ruof J, Schöffski O, et al. Indirect medical costs in early rheumatoid arthritis: composition of and changes in indirect costs within the first three years of disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:528-34.
28. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2012;64:970-81.
29. Moritz F, Wagner U, Distler O, et al. Kardiovaskuläre Manifestationen bei Rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2005;64:222-8.
30. Sattar N, McCarey DW, Capell H, et al. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.

31. Allebeck P, Ahlbom A, Allander E. Increased mortality among persons with rheumatoid arthritis, but where RA does not appear on death certificate. Eleven-year follow-up of an epidemiological study. *Scand J Rheumatol* 1981;10:301-6.
32. Del Rincón ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
33. Da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2012;41:186-91.
34. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med* 2013;64:249-63.
35. John H, Kitis G, Toms T, et al. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:71-82.
36. Vita JA, Keaney JF. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002;106:640-2.
37. Iverson PO, Nicolaysen A, Kvernebo K, et al. Human cytokines modulate arterial vascular tone via endothelial receptors. *Pflugers Arch* 1999;439:93-100.
38. Hida A, Kawakami A, Miyoshita T, et al. Nitric oxide acts on the mitochondria and protects human endothelial cells from apoptosis. *J Lab Clin Med* 2004;144:148-55.
39. Qian H, Neplioueva V, Shetty GA, et al. Nitric oxide synthase gene therapy rapidly reduces adhesion molecule expression and inflammatory cell infiltration in carotid arteries of cholesterol-fed rabbits. *Circulation* 1999;99:2979-82.
40. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60-8.
41. Tomita H, Egashira K, Kubo-Inoue M, et al. Inhibition of NO synthesis induces inflammatory changes and monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat hearts and vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1456-64.
42. Madge LA, Pober JS. TNF signaling in vascular endothelial cells. *Exp Mol Pathol* 2001;70:317-25.
43. Hürlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor-necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-7.
44. Fichtlscherer S, Rössig L, Breuer S, et al. Tumor necrosis factor antagonism with etanercept improves systemic endothelial vasoreactivity in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104:3023-5.
45. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;14:115-26.
46. Escribano-Burgos M, López-Farré A, del Mar González M, et al. Effect of C-reactive protein on Fcγ receptor II in cultured bovine endothelial cells. *Clin Sci* 2005;108:85-91.

47. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-9.
48. Verma S, Badiwala MV, Weisel RD, et al. C-reactive protein activates the nuclear factor-kappaB signal transduction pathway in saphenous vein endothelial cells: implications for atherosclerosis and restenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1886-91.
49. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107:1783-90.
50. Fu T, Borensztajn J. Macrophage uptake of low-density lipoprotein bound to aggregated C-reactive protein: possible mechanism of foam cell formation in atherosclerotic lesions. *Biochem J* 2002;366:195-201.
51. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, et al. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res* 2004;95:877-83.
52. Blaschke F, Bruemmer D, Yin F, et al. C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2004;110:579-87.
53. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:2058-67.
54. Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, et al. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2005;111:204-11.
55. Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, et al. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14447-52.
56. Schmidt D, Martens PB, Weyand CM, et al. The repertoire of CD4+ CD28- T cells in rheumatoid arthritis. *Mol Med* 1996;2:608-18.
57. Martens PB, Goronzy JJ, Schaid D, et al. Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1106-14.
58. Pawlik A, Ostanek L, Brzosko I, et al. The expansion of CD4+CD28- T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5:R210-3.
59. Namekawa T, Wagner UG, Goronzy JJ, et al. Functional subsets of CD4 T cells in rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum* 1998;41:2108-16.
60. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, et al. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation* 2004;109:2744-8.
61. Monaco C, Andreakos E, Young S, et al. T cell-mediated signaling to vascular endothelium: introduction of cytokines, chemokines, and tissue factor. *J Leukoc Biol* 2002;71:659-68.
62. Pawlik A, Ostanek L, Brzosko I, et al. Therapy with infliximab decreases the CD4+CD28- T cell compartment in peripheral blood in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2004;24:351-4.

63. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
64. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010-9.
65. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
66. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011;70:8-14.
67. Zink A, Gromnica-Ihle E. "Nicht-Rauchen" – ein bestätigter Faktor zur Primärprävention der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 2006;65:424-6.
68. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:359-69.
69. Andersson ML, Bergmann S, Söderlin MK. The Effect of Stopping Smoking on Disease Activity in Rheumatoid Arthritis (RA). Data from BARFOT, a Multicenter Study of Early RA. *Open Rheumatol J* 2012;6:303-9.
70. Gabriel SE, Crowson CS. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:171-6.
71. Sattar N, Petrie JR, Jaap AJ. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 1998;138:229-35.
72. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of anti-TNF-alpha therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:153-9.
73. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460-9.
74. Paolisso G, Valentini G, Giugliano D, et al. Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism* 1991;40:902-7.
75. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:765-6.
76. Hällgren R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 1983;213:351-5.
77. Herold G. Koronare Herzerkrankung (KHK). In: Herold Innere Medizin, Auflage 2012, Köln, 2012:232-45.
78. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3450-7.

79. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1316-21.
80. Westhovens R, Nijs J, Taelman V, et al. Body composition in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:444-8.
81. Herold G. Arterielle Hypertonie. In: Herold Innere Medizin, Auflage 2012, Köln, 2012:294-306.
82. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL[®], Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. Neue Entwicklungen in der Hochdrucktherapie: Eine Bewertung durch die Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL[®], Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, 2012. (Accessed November 28, 2012, at: http://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/DHL-Leitlinien-2011.pdf)
83. Ufnal M. Essential hypertension – is erroneous receptor output to blame? *Med Hypotheses* 2012;78:454-8.
84. Appel LJ, Wright JT, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918-29.
85. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for the one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
86. Panoulas VF, Douglas KM, Millionis HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1477-82.
87. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
88. Chae CU, Lee RT, Rifai N, et al. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38:399-403.
89. Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, et al. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:414-8.
90. Panoulas VF, Toms TE, Metsios GS, et al. Target organ damage in patients with rheumatoid arthritis: the role of blood pressure and heart rate. *Atherosclerosis* 2010;209:255-60.
91. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356:1955-64.
92. Van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395-400.
93. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-72.

94. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
95. Goodson N, Marks J, Lunt M, et al. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1595-601.
96. González-Juanatey C, Llorca J, González-Gay MA. Correlation between endothelial function and carotid atherosclerosis in rheumatoid patients with long-standing disease. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R101.
97. Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006;114:1185-92.
98. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:3216-25.
99. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:937-42.
100. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2268-74.
101. Organmodelle Deutschland®, DTM Gruppe. (Accessed April 4, 2013, at: <http://www.organmodelle.de/augenmodell.html>)
102. Trepel M. Auge. In: Trepel Neuroanatomie – Struktur und Funktion. 3. Auflage, Urban und Fischer, München, 2004:297-313.
103. Rager G, van der Zypen E. Auge. In: Drenckhahn D, Zenker W, eds. Benninghoff Anatomie – Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. 15. Auflage, Band 2, Urban und Schwarzenberg, München 1994:701-753.
104. Morgen JE. Selective cell death in glaucoma: does it really occur? *Br J Ophthalmol* 1994;78:875-9.
105. Perry VH, Oehler R, Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 1984;12:1101-23.
106. Silveira LC, Perry VH. The topography of magnocellular projecting ganglion cells (M-ganglion cells) in the primate retina. *Neuroscience* 1991;40:217-37.
107. Weber AJ, Kaufman PL, Hubbard WC. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2304-20.
108. He Z, Vingrys AJ, Armitage JA, et al. The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Exp Optom* 2011;94:133-49.
109. Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, et al. Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:722-6.

110. Busse R. Gefäßsystem und Kreislaufregulation. In: Schmidt RF, Thews G, eds. Physiologie des Menschen. 27. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, 1997:498-561.
111. Wiederholt M, Bräuer H, Bräuer B, eds. *Experta ophthalmologica: Bildatlas zur Physiologie und Pathophysiologie der Mikrozirkulation des Auges*, Medical Service, München, 1999.
112. Russell RW. Evidence for autoregulation in human retinal circulation. *Lancet* 1973;2:1048-50.
113. Tsacopoulos M, David NJ. The effect of arterial PCO₂ on relative retinal blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol* 1973;12:335-47.
114. Jean-Louis S, Lovasik JV, Kergoat H. Systemic hyperoxia and retinal vasomotor responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1714-20.
115. Erb C, Voelker W, Adler M, et al. Color-vision disturbances in patients with coronary artery disease. *Col Res Appl* 2000;26:288-91.
116. Darrelmann E. *Erworbene Farbsinnstörungen und Kontrastwahrnehmung bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit unterschiedlichen Ausprägungsgrades*. Promotionsschrift an der Medizinischen Hochschule Hannover, 2006.
117. Erb C, Hettesheimer H, Stübinger N, et al. Rauschfeldbefunde bei 24 Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Klin Monbl Augenheilkd* 2000;217:274-7.
118. Schröder A, Erb C, Falk S, et al. Farbsinnstörungen bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie. *Ophthalmologie* 2002;99:375-9.
119. Grehn F. *Glaukom*. In: *Grehn Augenheilkunde*. 29. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006:325-50.
120. Erb C. Wie läuft die Entstehung und Progression eines Optikus Schadens bei einem primären Offenwinkelglaukom ab und welche Bedeutung haben diese Erkenntnisse für die Glaukomdiagnostik? *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229:106-11.
121. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114:1965-72.
122. Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, et al. The relationship between components of metabolic syndrome and open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2011;118:1318-26.
123. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, et al. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2872-7.
124. Hayreh SS. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:474-82.
125. Anderson DR. Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999;43:S5-9.
126. Ahmetoğlu A, Erdöl H, Simşek A, et al. Effect of hypertension and candesartan on the blood flow velocity of the extraocular vessels in hypertensive patients. *Eur J Ultrasound* 2003;16:177-82.

127. Pache M, Kube T, Wolf S, et al. Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes? *J Hum Hypertens* 2002;16:405-10.
128. Nagel E, Vilser W, Lanzl I. Age, blood pressure, and vessel diameter as factors influencing the arterial retinal flicker response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1486-92.
129. Erb C, Weisser B. Bedeutung der arteriellen Hypertonie für Augenerkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:2486-90.
130. Portaluppi F, Boari B, Manfredini R. Oxidative stress in essential hypertension. *Curr Pharm Des* 2004;10:1695-8.
131. Schacher B. Okuläre Mikrozirkulation und sinnesphysiologische Untersuchungen bei Patienten mit CCP-positiver Rheumatoider Arthritis. Promotionsschrift an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, 2008.
132. Viestenz A, Langenbacher A, Viestenz A. Reproducibility of dynamic contour tonometry. Comparison with TonoPenXL and Goldmann applanation tonometry – a clinical study on 323 normal eyes. *Klin Monbl Augenheilkd* 2006;223:813-9.
133. Goldmann H, Schmidt T. Applanation tonometry. *Ophthalmologica* 1957;134:221-42.
134. Stodtmeister R. Glaucoma: Goldmann tonometry and corneal thickness. Part 2. *Klin Monbl Augenheilkd* 2001;218:179-83.
135. Romppainen T, Kniestedt C, Bachmann LM, et al. Okuläre Pulsamplitude als biometrischer Messwert in der Glaukomdiagnostik. *Ophthalmologe* 2007;104:230-5.
136. Hager A, Dave H, Wiegand W. Hornhaut-Pachymetrie und Augeninnendruck. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222:558-67.
137. Von Eicken J, Kohlhaas M, Stodtmeister R, et al. Die Rolle der Pachymetrie in der täglichen Glaukomdiagnostik. *Klin Monbl Augenheilkd* 2006;223:117-30.
138. Dave H, Kutschan A, Pauer A, et al. Hornhautdickenmessung bei Glaukompatienten. *Ophthalmologe* 2004;101:919-24.
139. Schäfer HG, Kaczmarek K, Gockeln R, et al. Differenzierung zwischen Pupillar- und Ziliarblock mithilfe des Orbscan II bei einem Patienten mit Winkelblockglaukom. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222:655-9.
140. Rüfer F, Westphal S, Erb C. Vergleich von zentraler und peripherer Hornhautdicke zwischen Normalprobanden und Patienten mit chronischem Offenwinkelglaukom, Normaldruckglaukom und Pseudoexfoliationsglaukom. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007;224:636-40.
141. Doughty MJ, Jonuscheit S. The orbscan acoustic (correction) factor for central corneal thickness of normal human corneas. *Eye Contact Lens* 2010;36:106-15.
142. Auffarth GU, Borkenstein AF, Ehmer A, et al. Scheimpflug- und Topographiesysteme in der ophthalmologischen Diagnostik. *Ophthalmologe* 2008;105:810-7.
143. Åkerblom H, Holmström G, Eriksson U, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in school-aged prematurely-born children compared to children born at term. *Br J Ophthalmol* 2012;96:956-60.

144. Kim TW, Park UC, Park KH, et al. Ability of Stratus OCT to identify localized retinal nerve fiber layer defects in patients with normal standard automated perimetry results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1635-41.
145. Hoffmann EM. Stellenwert der optischen Kohärenztomografie (OCT) für die Glaukomdiagnostik. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229:135-42.
146. Jeoung JW, Park KH, Kim TW, et al. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology* 2005;112:2157-63.
147. Ha MM, Kim JM, Kim HJ, et al. Low limit for effective signal strength in the Stratus OCT in imperative low signal strength cases. *Korean J Ophthalmol* 2012;26:182-8.
148. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness and optic nerve head measurements using Stratus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1716-24.
149. Shin HJ, Cho BJ. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness between Stratus and Spectralis OCT. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:166-73.
150. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;137:156-69.
151. Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, et al. Retinal nerve fiber layer imaging compared with histological measurements in a human eye. *Eye* 2009;23:171-5.
152. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-81.
153. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Arch Ophthalmol* 2001;119:985-93.
154. Budenz DL, Michael A, Chang RT, et al. Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112:3-9.
155. Waisbourd M, Leibovitch I, Goldenberg D, et al. OCT assessment of morphological changes of the optic nerve head and macula in idiopathic intracranial hypertension. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:839-43.
156. Medilex reconditioned[®], Stratus OCT. (Accessed November 10, 2012, at: <http://www.medilexreconditioned.com/OCT.html>)
157. Wolff K, Treumer F, Jochens A, et al. Glaukomscreening mit dem Blaulicht-Muster-ERG und dem OCT – Sind beide Verfahren gleichwertig? *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229:1215-22.
158. Dichtl A, Jonas JB, Naumann GO. Retinal nerve fiber layer thickness in human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:474-9.
159. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
160. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:838-43.

161. Balazsi AG, Drance SM, Schulzer M, et al. Neuroretinal rim area in suspected glaucoma and early chronic open-angle glaucoma. Correlation with parameters of visual function. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1011-4.
162. Burk RO. Die Laser-Scanning-Tomographie in der Glaukomsprechstunde. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229:119-25.
163. Kamal DS, Viswanathan AC, Garway-Heath DF, et al. Detection of optic disc change with the Heidelberg retina tomograph before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999;83:290-4.
164. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, et al. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology* 1992;99:19-28.
165. Hudson C, Flanagan JG, Turner GS, et al. Scanning laser tomography Z profile signal width as an objective index of macular retinal thickening. *Br J Ophthalmol* 1998;82:121-30.
166. Ferreras A, Pablo LE, Pajarín AB, et al. Diagnostic ability of the Heidelberg Retina Tomograph 3 for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2008;145:354-9.
167. Ackermann A, Pillunat LE. Netzhautdickenmessung mit dem Heidelberg Retina Tomograph bei Patienten mit Makulaödem und bei Gesunden. *Ophthalmologe* 2012;109:888-96.
168. Burk RO, Vihanninjoki K, Bartke T, et al. Development of the standard reference plane for the Heidelberg retina tomograph. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:375-84.
169. Alexandrescu C, Dascalu AM, Panca A, et al. Confocal scanning laser ophthalmoscopy in glaucoma diagnosis and management. *J Med Life* 2010;3:229-34.
170. Ophthalmology Management[®], Heidelberg Retina Tomograph 3. (Accessed November 24, 2012, at: <http://www.opthalmologymanagement.com/articleviewer.aspx?articleid=86633>)
171. Instituto oftalmologico Dr. Aisenberg[®], Heidelberg Retina Tomograph 3. (Accessed November 24, 2012, at: <http://www.institutoaisenberg.com/esp/estudios/estudios2.html>)
172. Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, et al. Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:140-5.
173. Zhou D, Wei WB, Liu Y, et al. Clinical investigation of the Heidelberg retina tomograph II in assessment of macular edema. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2008;44:892-8.
174. Burk RO, Rohrschneider K, Noack H, et al. Volumetric analysis of the optic papilla using laser scanning tomography. Parameter definition und comparison of glaucoma and control papilla. *Klin Monbl Augenheilkd* 1991;198:522-9.
175. Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, et al. Neuroretinal rim areas and visual field indices in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1985;99:107-10.

176. Oculist[®], Referenzebene Heidelberg Retina Tomograph 3. (Accessed April 10, 2013, at: <http://www.oculist.net/downat0502/prof/ebook/duanes/pages/v3/ch048a/003f.html>)
177. Vihanninjoki K, Burk RO, Teesalu P, et al. Optic disc biomorphometry with the Heidelberg Retina Tomograph at different reference levels. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:47-53.
178. Hermann MM, Garway-Heath DF, Jonescu-Cuypers CP, et al. Interobserver variability in confocal optic nerve analysis (HRT). *Int Ophthalmol* 2005;26:143-9.
179. Rudnicka AR, Burk RO, Edgar DF, et al. Magnification characteristics of fundus imaging systems. *Ophthalmology* 1998;105:2186-92.
180. Nicolela MT, Soares AS, Carrillo MM, et al. Effect of moderate intraocular pressure changes on topographic measurements with confocal scanning laser tomography in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:633-40.
181. Lester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology* 1997;104:545-8.
182. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1008-15.
183. Kniestedt C, Kanngiesser HE. Dynamische Konturtonometrie. *Ophthalmologie* 2006;103:713-21.
184. Schwentek T, Knappe M, Moros I. How does central cornea thickness influence intraocular pressure during applanation and contour tonometry? *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229:917-27.
185. Detry-Moral M, Jamart J, Detry MB, et al. Clinical evaluation of the Pascal dynamic contour tonometer. *J Fr Ophthalmol* 2007;3:260-70.
186. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3118-21.
187. Rintelen B, Sautner J, Haindl PM, et al. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Scand J Rheumatol* 2009;38:336-41.
188. Van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39:34-40.
189. Westhoff G, Listing J, Zink A. Loss of physical independence in rheumatoid arthritis: interview data from a representative sample of patients in rheumatologic care. *Arthritis Car Res* 2000;13:11-21.
190. Bender R, Lange S, Ziegler A. Multiples Testen. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:e26-9.
191. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing – when and how? *J Clin Epidemiol* 2001;54:343-9.
192. Bender R, Lange S. Was ist der p-Wert? *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:e15-6.

193. Marks JL, Edwards CJ. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:149-57.
194. Hürlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-7.
195. Vaajanen A, Mervaala E, Oksala O, et al. Is there a relationship between blood pressure and intraocular pressure? An experimental study in hypertensive rats. *Curr Eye Res* 2008;33:325-32.
196. Schulze-Koops H, Manger B. Diagnostische und prognostische Bedeutung von Antikörpern gegen citrullinierte Peptide. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:269-71.
197. Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:709-15.
198. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, et al. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of the disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol* 2008;35:1002-8.
199. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, et al. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1085-9.
200. Greite JH. Hypertonie und Arteriosklerose aus ophthalmologischer Sicht. In: Lund OE, Waubke TN, eds. *Gefäßerkrankungen des Auges. Hauptreferate der XVII. Essener Fortbildung für Augenärzte*. Enke, Stuttgart, 1983:55-70.
201. Leung CK, Mohamed S, Leung KS, et al. Retinal nerve fiber layer measurements in myopia: An optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5171-6.
202. Bae JH, Han SY, Kim H, et al. The effect of axial length on the variability of Stratus optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2012;26:271-6.
203. ifap index[®] KLINIK – Arzneimittel- und Therapiedatenbank für die Klinik. (Accessed April 24, 2012, at: <http://www.ifap.de/mobile-loesungen/arznei-aktuell/>)
204. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974;268:336-45.
205. Perkins ES. The ocular pulse. *Curr Eye Res* 1981;1:19-23.
206. Kuba GB, Austermann P, Kroll P. Okulärer Blutfluss bei Patienten mit asymmetrischem Glaukom. *Ophthalmologe* 2002;99:835-8.
207. Ceruti P, Morbio R, Marraffa M, et al. Comparison of Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry in healthy and glaucomatous eyes. *Eye* 2009;23:262-9.
208. Kniestedt C, Nee M, Stamper RL. Accuracy of dynamic contour tonometry compared with applanation tonometry in human cadaver eyes of different hydration states. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;43:359-66.

209. Grieshaber MC, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:79-83.
210. Mistlberger A, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. Heidelberg retina tomograph and optical coherence tomography in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 1999;106:2027-32.
211. Krumpaszky HG, Lüdtkke R, Mickler A, et al. Blindness incidence in Germany. A population-based study from Württemberg-Hohenzollern. *Ophthalmologica* 1999;213:176-82.
212. Van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, et al. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3771-7.
213. Jampol LM. Hypertension and visual outcome in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991;109:789-90.
214. Leung CK, Chan WM, Yung WH, et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2005;112:391-400.
215. Fan BJ, Wiggs JL. Glaucoma: genes, phenotypes, and new directions for therapy. *J Clin Invest* 2010;120:3064-72.
216. Westhoff G, Weber C, Zink A. Komorbidität bei früher rheumatoider Arthritis. Besonders betroffene Outcomeparameter. *Z Rheumatol* 2006;65:487-96.
217. Moreno-Montañés J, Antón A, García N, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness values using Stratus Optical Coherence Tomography and Heidelberg Retina Tomograph-III. *J Glaucoma* 2009;18:528-34.
218. Klamann MK, Grünert A, Maier AK, et al. Comparison of functional and morphological diagnostics in glaucoma patients and healthy subjects. *Ophthalmic Res* 2013;49:192-8.
219. Mardin CY, Horn FK, Jonas JB, et al. Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc. *Br J Ophthalmol* 1999;83:299-304.
220. Hoesl LM, Mardin CY, Horn FK, et al. Influence of glaucomatous damage and optic disc size on glaucoma detection by scanning laser tomography. *J Glaucoma* 2009;18:385-9.
221. Erb C, Nicaeus T, Adler M, et al. Colour vision disturbances in chronic smokers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:377-80.
222. Kerrigan-Baumrind LA, Quingley HA, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:741-8.
223. Erb C, Göbel K. Funktionelle Glaukomdiagnostik. *Ophthalmologe* 2009;106:375-85.
224. Mowatt G, Burr JM, Cook JA, et al. Screening tests for detecting open-angle glaucoma: systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5373-85.

225. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667-77.
226. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
227. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
228. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, et al. Prevalence of overweight in Moroccan patients with rheumatoid arthritis and its relationships with disease features. *Clin Rheumatol* 2012;31:479-82.
229. García-Poma A, Segami MI, Mora CS, et al. Obesity is independently associated with impaired quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1831-5.
230. Ferraccioli G, Gremese E. Adiposity, joint and systemic inflammation: the additional risk of having a metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13211.
231. Klaasen R, Wijbrandts CA, Gerlag DM, et al. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:359-64.
232. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52:412-20.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene
ACR	American College of Rheumatology
anti-CCP-Ak	Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide
anti-MCV-Ak	Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin
EULAR	The European League Against Rheumatism
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCT	central corneal thickness, zentrale Hornhautdicke
CD	cluster of differentiation
C/D-Ratio	cup-to-disc ratio, Verhältnis aus Exkavations- zur Papillenfläche
CEP	zirkulierende endotheliale Progenitorzellen
CP	Chronische Polyarthritis
CRP	C-reaktives Protein
CTLA4	zytotoxisches T-Lymphozyten Antigen 4
DAS-28	Disease Activity Score 28
dB	Dezibel
DCT	dynamische Konturtonometrie
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARDs	disease modifying antirheumatic drugs
dpt	Dioptrie
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
FH	Fundus hypertonicus
GAT	Applanationstonometrie nach Goldmann
HAA	hinterer Augenabschnitt
HDL	high density lipoprotein
HLA-System	humanes Leukozytenantigen-System

HMC-Anomaloskop	Heidelberger Multi-Color-Anomaloskop
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
HT	Hypertonusgruppe
Hz	Hertz
Ig	Immunglobulin
I κ B	Nuclear factor kappa B-Inhibitor
IL	Interleukin
IFN γ	Gamma-Interferon
IOP/IOD	intraocular pressure, intraokulärer Druck
JAK	Januskinase
K	Kontrollgruppe
KHK	koronare Herzkrankheit
KIRs	killer cell immunoglobulin-like receptors
LDL	low density lipoprotein
LJ	Lebensjahre
LOX-1	lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1
LWAR	langwirksame Antirheumatika
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1
MHC	major histocompatibility complex
mN	Millinewton
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mm ³	Kubikmillimeter
MRA	Moorfields-Regressionsanalyse
MST	Morgensteifigkeit
MTX	Methotrexat
MWU	Mann-Whitney-U-Test
N	Anzahl
NF κ B	Nuclear factor kappa B

NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
NRS	numerische Rating-Skala
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OCT	optische Kohärenztomografie, optischer Kohärenztomograf
OPA	okuläre Pulsamplitude
p	p-Wert, Signifikanzwert
P	Augeninnendruck
PDGF	platelet-derived growth factor
RA	Rheumatoide Arthritis
Rh	Rheumagruppe
RF	Rheumafaktor
RNFL/RNFS	retinal nerve fiber layer, retinale Nervenfaserschicht
RR	Riva-Rocci
SE	shared epitope
SJC/SJ	swollen joint count, Anzahl geschwollener Gelenke
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
STD	standard deviation, Standardabweichung
TJC/TJ	tender joint count, Anzahl druckschmerzhafter Gelenke
TNF α	Tumornekrosefaktor-alpha
V _{cc/sc}	Visus cum correctione/Visus sine correctione
VAA	vorderer Augenabschnitt
VAS	visuelle Analogskala
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1
vs.	versus
U	unit, Einheit
UÄF	Ultraschall-Äquivalenzfaktor, akustisches Äquivalent
μm	Mikrometer

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Hand eines RA-Patienten mit Schwellung der Fingergrund- und Fingermittelgelenke sowie Atrophie der Handbinnenmuskulatur.....	13
Abb. 2: Klassifikationskriterien für die RA nach ACR/EULAR.....	14
Abb. 3: Therapiealgorithmus für die Rheumatoide Arthritis nach S1-Leitlinie	19
Abb. 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren für vorzeitige Atherosklerose.....	25
Abb. 5: Menschliches Auge im Querschnitt und seine anatomischen Strukturen	34
Abb. 6: Menschliche Hornhaut im histologischen Querschnitt	35
Abb. 7: Schematische Darstellung der Netzhautschichten und ihrer Neurone	36
Abb. 8: Blutkreislauf des Auges	39
Abb. 9: Prinzip der Autoregulation	40
Abb. 10: Zusammenhang zwischen Blutdruck und Glaukomprävalenz	44
Abb. 11: Augenhintergrund durch die Spaltlampe und Messung des Augeninnendrucks nach Goldmann	51
Abb. 12: Prinzip der Korrelation des Augeninnendrucks mit der Hornhautdicke.....	52
Abb. 13: Makularegion im digitalen Querschnitt mit dem Stratus OCT	56
Abb. 14: Arbeitsplatz eines Stratus OCT	57
Abb. 15: Darstellung und Analyse der RNFL eines Probanden mit dem Stratus OCT..	59
Abb. 16: Rasterartiges Schema der Makularegion mit ihren 9 Sektoren	61
Abb. 17: Darstellung und Analyse der Makula eines gesunden und glaukomatösen Auges im direkten Vergleich mit dem OCT.....	62
Abb. 18: Prinzip des konfokalen Laserscannings und der Fokalebene in Tiefenrichtung.....	65
Abb. 19: Arbeitsplatz Heidelberg Retina Tomograph 3.....	66
Abb. 20: Positionierung der Konturlinie am Sehnervenkopf und Prinzip der flexiblen Standardreferenzebene.....	68
Abb. 21: Darstellung der farbcodierten Reflexionskarten und Profile des HRT	71
Abb. 22: Messprinzip des dynamischen Konturtonometers Pascal	72
Abb. 23: Anwendung des dynamischen Konturtonometers Pascal am Patienten und Darstellung eines Befundausdruckes	73
Abb. 24: Einordnung des Erkrankungsverlaufs in Abhängigkeit des DAS-28	77

Abb. 25: Fragebogenausschnitt mit NRS für Schmerz und Krankheitsaktivität.....	78
Abb. 26: Mittlerer arterieller Blutdruck im Gruppenvergleich.....	83
Abb. 27: Body-Mass-Index im Gruppenvergleich.....	85
Abb. 28: Sphärisches Äquivalent und Augeninnendruck nach Goldmann im Gruppenvergleich	86
Abb. 29: Häufigkeitsverteilung der Selbstbeurteilungsparameter Schmerz und empfundene Krankheitsaktivität	90
Abb. 30: Häufigkeitsverteilung der Morgensteifigkeit und Funktionskapazität	90
Abb. 31: Häufigkeitsverteilung des DAS-28.....	91
Abb. 32: Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität (DAS-28) und relativer Erhöhung der anti-CCP-Ak.....	92
Abb. 33: Zusammenhang zwischen Behandlungsform und Krankheitsaktivität (DAS-28)	93
Abb. 34: Zusammenhang zwischen Behandlungsform und relativer Erhöhung der anti-CCP-Ak	93
Abb. 35: Durchschnittliche retinale Nervenfaserschichtdicke im inferioren und superioren Quadranten im Gruppenvergleich.....	98
Abb. 36: Durchschnittliche retinale Nervenfaserschichtdicke im nasalen und temporalen Quadranten im Gruppenvergleich.....	98
Abb. 37: Gesamte durchschnittliche retinale Nervenfaserschichtdicke im Gruppenvergleich	99
Abb. 38: Exkavationsfläche und Randsaumfläche im Gruppenvergleich	110
Abb. 39: Lineare C/D-Ratio und maximale Exkavationstiefe im Gruppenvergleich.....	110
Abb. 40: Retinale Nervenfaserschichtdicke mit dem HRT und Höhenvariation der Kontur im Gruppenvergleich.....	111
Abb. 41: Augeninnendruckwerte nach Pascal und okuläre Pulsamplitude im Gruppenvergleich	115
Abb. 42: Korrelation der retinalen Gefäßsklerose und derer anderer Organe.....	124

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppen	81
Tab. 2: Antihypertensivaprofil im Gruppenvergleich	82
Tab. 3: Ergebnisse der Blutdruckmessung im Gruppenvergleich.....	82
Tab. 4: Krankheitsdauer des Bluthochdrucks im Vergleich	83
Tab. 5: Ehemalige Raucher und deren Rauchverhalten im Gruppenvergleich.....	84
Tab. 6: Body-Mass-Index im Gruppenvergleich	84
Tab. 7: Statistische Signifikanzen für den Body-Mass-Index.....	85
Tab. 8: Ophthalmologische Untersuchungsbefunde im Gruppenvergleich	86
Tab. 9: Auffälligkeiten des vorderen und hinteren Augenabschnitts.....	87
Tab. 10: Statistische Signifikanzen für den Fundus hypertonicus Grad 1	87
Tab. 11: Zentrale Hornhautdicke im Gruppenvergleich	88
Tab. 12: Statistische Signifikanzen für die zentrale Hornhautdicke	88
Tab. 13: Krankheitsspezifische Charakteristika der Rheumagruppe	89
Tab. 14: Krankheitsspezifische Selbstbeurteilungsparameter der Rheumagruppe	90
Tab. 15: Einteilung der DAS-28-Werte nach Kategorien der Krankheitsaktivität.....	91
Tab. 16: Durchschnittl. retinale Nervenfaserschichtdicke im inferioren Quadranten	94
Tab. 17: Durchschnittl. retinale Nervenfaserschichtdicke im superioren Quadranten	94
Tab. 18: Durchschnittl. retinale Nervenfaserschichtdicke im nasalen Quadranten.....	94
Tab. 19: Durchschnittl. retinale Nervenfaserschichtdicke im temporalen Quadranten	95
Tab. 20: Durchschnittliche gesamte retinale Nervenfaserschichtdicke	95
Tab. 21: Maximale retinale Nervenfaserschichtdicke im superioren Quadranten.....	95
Tab. 22: Maximale retinale Nervenfaserschichtdicke im inferioren Quadranten.....	95
Tab. 23: Differenz aus maximaler und minimaler Schichtdicke aller Quadranten	95
Tab. 24: Verhältnis aus max. Schichtdicke des inferioren zum superioren Quadr.	96
Tab. 25: Verhältnis aus max. Schichtdicke des superioren zum inferioren Quadr.	96
Tab. 26: Verhältnis aus maximaler Schichtdicke des superioren Quadranten zur durchschnittlichen Schichtdicke des temporalen Quadranten.....	96
Tab. 27: Verhältnis aus maximaler Schichtdicke des inferioren Quadranten zur durchschnittlichen Schichtdicke des temporalen Quadranten.....	96
Tab. 28: Verhältnis aus maximaler Schichtdicke des superioren Quadranten zur durchschnittlichen Schichtdicke des nasalen Quadranten.....	96
Tab. 29: Merkmale der retinalen Nervenfaserschichtdicke mit Mittelwert und Standardabweichung im Gruppenvergleich	97
Tab. 30: Statist. Signifikanzen der Merkmale der retinalen Nervenfaserschichtdicke	100

Tab. 31: Makulaschichtdicke im zentralen Sektor im Gruppenvergleich	101
Tab. 32: Makulaschichtdicke im inneren superioren Sektor im Gruppenvergleich	101
Tab. 33: Makulaschichtdicke im äußeren superioren Sektor im Gruppenvergleich.....	101
Tab. 34: Makulaschichtdicke im inneren inferioren Sektor im Gruppenvergleich	101
Tab. 35: Makulaschichtdicke im äußeren inferioren Sektor im Gruppenvergleich.....	101
Tab. 36: Makulaschichtdicke im inneren nasalen Sektor im Gruppenvergleich.....	102
Tab. 37: Makulaschichtdicke im äußeren nasalen Sektor im Gruppenvergleich	102
Tab. 38: Makulaschichtdicke im inneren temporalen Sektor im Gruppenvergleich	102
Tab. 39: Makulaschichtdicke im äußeren temporalen Sektor im Gruppenvergleich....	102
Tab. 40: Gesamtvolumen der Makula im Gruppenvergleich	102
Tab. 41: Merkmale der Makulaschichtdicke mit Mittelwert und Standardabweichung.	103
Tab. 42: Statistische Signifikanzen für die Merkmale der Makulaschichtdicke.....	104
Tab. 43: Papillenfläche im Gruppenvergleich.....	105
Tab. 44: Exkavationsfläche im Gruppenvergleich	105
Tab. 45: Randsaumfläche im Gruppenvergleich	105
Tab. 46: Exkavationsvolumen im Gruppenvergleich	105
Tab. 47: Randsaumvolumen im Gruppenvergleich	106
Tab. 48: Flächenquotient (C/D-Ratio) im Gruppenvergleich.....	106
Tab. 49: Lineare C/D-Ratio im Gruppenvergleich	106
Tab. 50: Mittlere Exkavationstiefe im Gruppenvergleich	106
Tab. 51: Maximale Exkavationstiefe im Gruppenvergleich.....	106
Tab. 52: Exkavationsform (3.Mom.) im Gruppenvergleich	107
Tab. 53: Höhenvariation der Kontur im Gruppenvergleich	107
Tab. 54: Retinale Nervenfaserschichtdicke mit dem HRT im Gruppenvergleich	107
Tab. 55: Querschnitt der retinalen Nervenfaserschicht mit dem HRT	107
Tab. 56: Referenzhöhe im Gruppenvergleich.....	107
Tab. 57: Topographie STD im Gruppenvergleich.....	108
Tab. 58: FSM-Funktion im Gruppenvergleich.....	108
Tab. 59: RB-Funktion im Gruppenvergleich	108
Tab. 60: Stereometrische Parameter mit Mittelwert und Standardabweichung.....	109
Tab. 61: Statistische Signifikanzen der stereometrischen Parameter mit dem HRT ...	112
Tab. 62: Moorfields-Klassifikation im Gruppenvergleich	113
Tab. 63: Ergebnisse der dynamischen Konturtonometrie mit IOP und OPA	114
Tab. 64: Übersicht der mittleren Ränge aller untersuchten Merkmale	116

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Robert Zielke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Strukturelle und morphologische Veränderungen am Auge bei Patienten mit anti-CCP-positiver Rheumatoider Arthritis und arterieller Hypertonie“ 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, Grafiken 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: _____

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Keine

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Curriculum Vitae

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

Danksagung

Für das Entstehen der Arbeit möchte ich mich zuallererst bei Herrn Prof. Dr. med. Carl Erb, Ärztlicher Leiter der Augenklinik am Wittenbergplatz in Berlin, ehemals Chefarzt der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik Berlin, bedanken. Die Hinterlassung des Themas, die Möglichkeit der Studiendurchführung in seiner Abteilung und die stetige Hilfsbereitschaft bei allen Problemen und Fragen haben diese interdisziplinäre Arbeit entstehen lassen.

Mein Dank gilt ebenso ganz besonders Herrn PD Dr. med. Arne Hansen, Oberarzt der Abteilung für Innere Medizin der Park-Klinik Weißensee, für seine stetige Hilfsbereitschaft und wertvollen Hinweise bei der Erarbeitung dieser Dissertation.

Frau Dr. med. Rieke Alten, Cheärztin der Abteilung für Innere Medizin II – Rheumatologie der Schlosspark-Klinik Berlin, ist die vertrauensvolle Überlassung der Patientenakten und erfolgreiche Rekrutierung des Kollektivs an Rheumapatienten zu verdanken.

Durch die außerplanmäßigen Untersuchungen der Probanden waren die Ärzte und Mitarbeiter der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik Berlin wesentlich an der optimalen Durchführung der Studie mitverantwortlich. Insbesondere Frau Oberärztin Katja Göbel ist an dieser Stelle durch die zahlreichen ophthalmologischen Untersuchungen an der Spaltlampe sowie allen dynamischen Konturtonometrien und HRT-Untersuchungen hervorzuheben. Für diese Zusammenarbeit möchte ich herzlich danken.

Allen Patienten und gesunden Probanden gilt meine ganz besondere Wertschätzung, da sie durch ihre Motivation, Toleranz und Bereitschaft zur Teilnahme an diesem interdisziplinären Forschungsprojekt die fundamentale Grundlage zur Umsetzung dieser Studie waren und das Erstellen dieser Arbeit somit erst ermöglichten.

Auch meinen Eltern, Großeltern und der Familie meiner Freundin gebührt ein sehr großer Dank, da sie mir immer als verlässliche Partner zur Seite standen.

Mein größtes Dankeschön möchte ich aber an meine Freundin Marta Puig Osés richten, die mich stets mit ihrer Motivationskraft, ihrer Lebensfreude und ihrem Verständnis für meine wissenschaftliche Arbeit unterstützt hat.