

Aus der Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie (einschließlich Arbeitsbereich Physikalische Medizin) der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Häufigeres Auftreten depressiver und ängstlicher Symptome bei Früharthritis-Patienten im Vergleich zu Daten der Normalbevölkerung

-

Higher frequency of depressive and anxious symptoms in patients attending an early arthritis clinic compared to data of the general population

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Désirée C. Schaumburg (geb. Freier)

.....

aus Berlin, geb. Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

Veröffentlichung von Teilergebnissen der hier vorliegenden Arbeit

Ergebnisse/Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden wie folgt veröffentlicht:

Zeitschrift für Rheumatologie 2018: D. Freier, M. Englbrecht, V. Höhne-Zimmer, J. Detert*, G.-R. Burmester* (*gleichberechtigte Senior-Autorenschaft). Höhere Prävalenz von depressiven und ängstlichen Symptomen bei Früharthritispatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung. (<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0571-x>)

Abstract und Poster: Désirée Freier, Vera Höhne-Zimmer, Pascal Klaus, Tanja Braun, Vivien Köhler, Denise Ducks, Ralf Uebelhack, Gerd-Rüdiger Burmester, Frank Buttgereit, Jacqueline Detert. Depression and anxiety in patients with early arthritis – A pilot study – Annual European Congress of Rheumatology EULAR London 2016

Abstract und Poster: Désirée Freier, Vera Höhne-Zimmer, Pascal Klaus, Tanja Braun, Vivien Köhler, Denise Ducks, Ralf Uebelhack, Gerd-Rüdiger Burmester, Frank Buttgereit, Jacqueline Detert. Depressionen und Angststörungen bei Patienten mit einer Früharthritits - Pilotstudie – Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) Frankfurt am Main 2016

Abstract und Poster: Freier, D., Höhne-Zimmer, V., Ducks, D.; Klaus, P., Braun, T., Köhler, V., Burmester, Gerd R., Detert, J. Depression und Angststörungen bei Patienten mit einer Früharthritits. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) Bremen 2015

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 1 |
| Abstract - Deutsch | 3 |
| Abstract - Englisch | 4 |
| Manteltext zur Publikationspromotion | 5 |
| 1. Wissenschaftlicher Hintergrund und Fragestellung | 5 |
| 2. Methodik | 12 |
| 3. Ergebnisse und Ausblick | 19 |
| 4. Literaturverzeichnis | 26 |
| Eidesstattliche Versicherung | 32 |
| Auszug aus der Journal Summary List | 35 |
| Druckexemplar der Originalpublikation | 37 |
| Lebenslauf | 48 |
| Publikationsliste | 50 |
| Danksagung | 51 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| ACR | American College of Rheumatology |
| ACPA | Antikörper gegen citrullinierte Proteine |
| AS | Ankylosierende Spondylitis |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| CRP | C-reaktives Protein |
| bDMARD | Biological Disease-modifying anti-rheumatic drug |
| csDMARD | Conventional synthetic Disease-modifying anti-rheumatic drug |
| DAS28 | Disease Activity Score mit 28 Gelenken (Deutsche Version) |
| DMARD | Disease-modifying anti-rheumatic drug |
| DSM V | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| FRA | Früharthritis |
| GC | Glucocorticoide |
| HADS | Hospital Anxiety and Depression Scale |
| HLA | Humane-Leukozyten-Antigen |
| HAQ | Health Assessment Questionnaire |
| ID | Identifikation |
| Ig | Immunglobulin |
| IL | Interleukine |
| LORA | Late onset Rheumatoid Arthritis |
| MCP | Metacarpophalangealgelenk |
| MHC | Major histocompatibility complex |
| MTX | Methotrexat |
| n | Anzahl |
| NRA | Rheumatische Erkrankung außer rheumatoider Arthritis (Nicht-RA) |
| NRME | Nicht-Rheumatologische-Muskuloskelettale-Erkrankung |
| OA | Osteoarthritis/Arthrose |
| o.ä. | Oder ähnliches |
| OR | Odds ratio |
| RA | Rheumatoide Arthritis |
| RFA | Rheumatologische Fachangestellte |
| RME | Rheumatologische-Muskuloskelettale-Erkrankung |
| RF | Rheumafaktor |
| PIP | Proximales Interphalangealgelenk |
| PRO | Patient reported outcome |

| | |
|------|------------------------------------|
| PSOA | Psoriasisarthritis |
| PTBS | Posttraumatische Belastungsstörung |
| SPA | Spondyloarthritis |
| UA | Undifferenzierte Arthritis |
| z.B. | Zum Beispiel |

Abstract - Deutsch

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstract der Arbeit „Höhere Prävalenz von depressiven und ängstlichen Symptomen bei Früharthritids-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung“ (<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0571-x>)

Hintergrund: Zahlreiche Studien und Registerdaten belegen, dass die Depression, häufig verbunden mit Angststörungen, bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) sehr häufig zu finden ist. Inwiefern diese psychiatrischen Erkrankungen in einem sehr frühen Erkrankungsstadium bereits relevant sind, ist aktuell noch unzureichend untersucht.

Methodik: 176 Patienten mit frühen Gelenkssymptomen (<1 Jahr) beantworteten in einer Früharthritidsprechstunde (FRA-Sprechstunde) die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) zur Ermittlung der Prävalenz depressiver und ängstlicher Symptome. Die Ergebnisse wurden mit Daten der deutschen Allgemeinbevölkerung, sowie zwischen den Diagnosegruppen verglichen.

Ergebnisse: Mit 47,7 % war die Prävalenz des globalen Distress bei FRA-Patienten fast doppelt so hoch wie bei der entsprechenden Vergleichsgruppe aus der Allgemeinbevölkerung. Dies bestätigte sich auch für depressive und ängstliche Symptome. FRA-Patienten ohne endgültigen Nachweis einer rheumatologisch-muskuloskelettalen Erkrankungen (RME) zeigten nahezu die gleiche Punktprävalenz wie Patienten mit gesicherter RME. In der multiplen logistischen Regression war der Health Assessment Questionnaire (HAQ) positiv mit dem globalen Distress assoziiert (OR 3.63), während die visuelle Analogskala für die globale Krankheitsaktivität (VAS) positiv mit Symptomen der Depression assoziiert war (OR 1,03). Weibliche FRA-Patienten (OR 5,45) scheinen eine höhere Wahrscheinlichkeit für entsprechende Symptome zu haben, während Patienten über 60 Jahren weniger ängstlich als jüngere Patienten zu sein scheinen (OR 0,11).

Fazit: Die hohe Prävalenz depressiver und ängstlicher Symptome, im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung, ist eine Herausforderung für Rheumatologen, Orthopäden und Allgemeinärzte, vor allem hinsichtlich der Differenzierung möglicher psychosomatischer Komponenten bei nicht entzündlichen Gelenkbeschwerden. Unsere Ergebnisse legen nahe, psychische Probleme bei Rheumapatienten so früh wie möglich zu evaluieren, da diese bereits von Beginn an großen Einfluss auf das Schmerzempfinden und die körperliche Funktionalität haben können.

Abstract - Englisch

Der nachfolgende Text entspricht dem englischen Abstract der Arbeit „Höhere Prävalenz von depressiven und ängstlichen Symptomen bei Früharthritispatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung“ (<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0571-x>)

Objective: The prevalence of anxiety and depression in patients attending an early arthritis clinic (EAC) was collected in a cross-sectional survey, compared to data of the general German population as well as to routine outcome assessment.

Methods 176 patients with joint pain were examined in an EAC. The Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) was used at the first presentation of patients complaining of early inflammatory joint symptoms (<1 year). Results were compared to normative data of the general population and within the diagnosis groups.

Results:

With 47.7 % the prevalence of global distress for EA patients was almost twice as high compared to the corresponding general population. For depressive symptoms, it was twice as high and even three times higher for symptoms of anxiety. EAC patients without evidence of inflammatory joint disease (IJD) showed nearly the same point prevalence as patients with IJD. In multiple logistic regression, Health Assessment Questionnaire was positively associated with global distress (OR 3.63) while the Visual Analogue Scale for global disease activity was positively associated with symptoms of depression (OR 1.03). Female EA patients (OR 5.45) appear to have a higher likelihood for experiencing corresponding symptoms whereas patients of more than 60 years appear to be less anxious younger patients (OR 0.11).

Conclusion: High prevalence of symptoms of depression and anxiety in EAC compared to general population is a challenge for rheumatologists to differentiate these groups during the diagnosis processes. Our results suggest that screening for depression and anxiety in rheumatic patients as early as possible is essential, given their impact on pain and functional status.

Manteltext zur Publikationspromotion

1. Wissenschaftlicher Hintergrund und Fragestellung

1.1 Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine Autoimmunerkrankung mit unvollständig erforschter Ätiologie. Aus dem Zusammenspiel einer genetischen Prädisposition¹ und unterschiedlicher Umwelteinflüsse, wie zum Beispiel (z.B.) dem Rauchen, kommt es unter bestimmten Umständen zum Zusammenbruch der immunologischen Selbsttoleranz. [1] Als mögliche Trigger² der Erkrankung werden sowohl systemische Infektionen mit Viren oder Bakterien, als auch die Besiedlung des Mundraumes mit *Porphyromonas gingivalis*, im Rahmen einer Parodontitis³, diskutiert. Auch eine bakterielle Fehlbesiedlung des Darms wird als möglicher Auslöser einer RA beschrieben. [2, 3] Die Prävalenz der RA beträgt in Deutschland ca. 0,5-1%, wobei Frauen zwei- bis dreifach erhöhte Erkrankungsraten aufweisen. [2, 4-6] Typischer Weise handelt es sich um eine symmetrische Arthritis⁴ mit einer Synovitis⁵ der proximalen⁶ Interphalangealgelenke (PIP) und Metacarpophalangealgelenke (MCP) wobei die distalen⁷ Interphalangealgelenke (DIP) charakteristischer Weise von der Entzündung nicht betroffen sind. Vor allem in späteren Phasen können auch größere Gelenke wie z.B. Knie- oder Schultergelenke betroffen sein. [1] In Gelenkpunktaten von RA Patienten findet sich in der Regel eine Ansammlung von T-Zellen (30-50%), Leukozyten, Makrophagen, Plasmazellen und verschiedenen Entzündungsmediatoren, wie zum Beispiel (z.B.) Interleukinen (IL). [7] Hauptort des Krankheitsgeschehens ist das Synovialgewebe und der darunterliegende Knorpel, sowie Knochen. Aufgrund der Entzündung der Synovia⁸ kommt es zu einer Hyperplasie⁹ mit Pannusbildung¹⁰ im betroffenen Gelenk. [8] Die genetische Prädisposition spielt zu ca. 50% eine Rolle bei der Entstehung einer RA. Es wurden mittlerweile mehr als 100 Genloci identifiziert, die einen Zusammenhang zur RA aufweisen. [2] Die Gruppe der Humanen-Leukozyten-Antigene (HLA), nehmen als sogenannte „shared Epitope“ eine entscheidende Rolle bei der

¹ Veranlagung

² Auslösender Faktor

³ Zahnfleischentzündung

⁴ Gelenkentzündung

⁵ Gelenkhautentzündung

⁶ Körperstamm nah

⁷ Körperstamm fern

⁸ Gelenkhaut

⁹ Verdickung

¹⁰ Gewebswucherung

Erkennung von körpereigenen oder körperfremden Zellen ein. Diese Gene werden als Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) bezeichnet und präsentieren von Antigenpräsentierenden Zellen (APC) phagozytiertes¹¹ Material nach außen. Über diesen Weg werden Immunzellen (v.a. T-Zellen) aktiviert und eine Immunabwehr kann vollzogen werden. Im Falle der RA richtet sich das Immunsystem gegen körpereigene Zellen. [9] Genetische Merkmale haben eine Assoziation zur Bildung von Rheumafaktoren (RF-IgM, IgA), sowie Antikörpern gegen citrullinierte Proteinte (ACPA). Diese werden von B-Zellen produziert und sind bei ca. 50-70% der RA Patienten positiv. [2] Autoantikörper können deutlich vor Ausbruch der Erkrankung bei Patienten vorhanden sein. ACPA richten sich gegen citrullinhaltige Abschnitte von mehreren verschiedenen Matrixproteinen der Synovialis (z.B. Vimentin, Keratin, Filaggrin) und weitere ubiquitäre Proteine. [1] Da verschiedene Proteine in der Flüssigkeit einer Bronchoalveolären Lavage (BAL) von Rauchern stärker citrulliniert sind als bei Nichtrauchern, geht man davon aus, dass das Rauchen als Umweltfaktor für die Entstehung einer RA eher bei ACPA Positivität eine Rolle spielt. [1] Die Produktion von Tumor Nekrosefaktor Alpha (TNF-a) durch autoreaktive T-Zellen und andere Entzündungszellen löst zahlreiche immunologische Kaskaden aus und ist Angriffspunkt für rheumatologische Medikamente (TNF-a Hemmer). Dabei kommt es unter anderem zur Produktion von IL-6, IL-1 und IL-17, die die Leukozytenadhäsion¹² in das betroffene Gelenk fördern und weitere Immunzellen aktivieren. [9] Bestimmte IL Muster weisen Zusammenhänge zur Pathogenese anderer Erkrankungen auf, wie zum Beispiel der Depression (IL-6). [9, 10]

1.2 Diagnostik und Therapie der Rheumatoiden Arthritis

Bei einer unbehandelten RA sind die vollständige Gelenkdestruktion¹³ mit Verlust der physiologischen Funktionsfähigkeit eine häufig unvermeidbare Folge. Als Klassifikationsinstrument gilt derzeit der ACR-EULAR¹⁴ Score von 2010 (siehe Methodik). [11] Das Vollbild einer RA finden Ärzte heutzutage in der Klinik immer seltener vor. Dies ist vor allem der früheren Diagnosestellung und der daraus resultierenden, frühzeitigeren Behandlung zuzuschreiben. Der Vorteil einer frühzeitigen Behandlung der RA ist durch zahlreiche Studien belegt, die das so genannte „Window of opportunity“ in den Fokus der Medikamentenforschung stellten. Das „Window of opportunity“ beschreibt einen Zeitraum

¹¹ Aufnahme von Fremdstoffen/Gewebetrümmern und Auflösung mittels Enzymen

¹² Leukozytenadhäsion: „Anlockung“ von Zellen zur unspezifischen Immunabwehr

¹³ Gelenkzerstörung

¹⁴ American College Of Rheumatology and European League Against Rheumatism

der ersten vier Monate nach Diagnosestellung, in dem eine medikamentöse Therapie mit sogenannten „Conventional synthetic Disease-modifying anti-rheumatic drugs“ (csDMARD's) wie z.B. Methotrexat (MTX) begonnen werden sollte, um eine frühe Remission¹⁵ und die Möglichkeit einer Dosisreduktion im Krankheitsverlauf zu erreichen. [12-14] Überzeugende Ergebnisse lieferten Studien, bei denen verschiedene Therapiekonzepte miteinander verglichen wurden. [15, 16] Dabei stand z.B. bei der HITHARD Studie der Vergleich zwischen einer frühen MTX Monotherapie, der Kombinationstherapie mit MTX und Adalimumab, einem monoklonalem Antikörper gegen TNF-a, gegenüber. Nach der Kombinationstherapie wurden beide Gruppen nur noch mit MTX weiter behandelt. Das erste Halbjahr zeigte deutlich bessere Remissionsraten in der Gruppe mit einer Kombinationstherapie und das Ein-Jahr-Follow-Up¹⁶ eine Verbesserung hinsichtlich der röntgenologisch sichtbaren Destruktionen. In Woche 48 glichen sich beide Gruppen wieder an, allerdings galt dies nicht für die radiologische Destruktion, die in der Monotherapie-Gruppe schlechter ausfiel. [16] Eine weitere Studie konnte ebenfalls zeigen, dass eine frühe Diagnosestellung und Therapie mit einer höheren klinischen Remissionsrate und verminderten Gelenkdestruktionen assoziiert ist. [17] Van Aken und Kollegen kamen zu vergleichbaren Ergebnissen mit Fokus auf die radiographischen Veränderungen der Gelenke. [18] Es existieren klare Handlungsempfehlungen zum Management einer neu diagnostizierten RA. Dabei handelt es sich um die so genannten Treat-to-Target (T2T) Empfehlungen, die regelmäßig dem neuesten Stand der Wissenschaft angepasst werden. [19, 20] Eine frühzeitige Diagnosestellung und die Einleitung einer entsprechenden antientzündlichen Therapie hat hier oberste Priorität. [19] Als Standardverfahren wird die Einleitung einer csDMARD Therapie in Kombination mit Glukokortikoiden (GC) empfohlen, da GC den verzögerten Wirkeintritt der cDMARDs (ca. 6-12 Wochen) mit einer zügigen anti-entzündlichen Wirkung überbrücken. Aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen von GC sollten diese allerdings möglichst innerhalb der ersten 3-6 Monate wieder ausgeschlichen werden. Bei Nichterreichen der Remissionskriterien sollte die Therapie umgestellt und ggf. um eine spezifische Antikörpertherapie (Biologika oder Januskinase-Inhibitoren) ergänzt werden. [19, 21] Hausärzte nehmen eine wichtige Rolle bezüglich der frühen Diagnostik einer RA und der entsprechenden Weiterleitung der Patienten an einen Rheumatologen ein. Am häufigsten werden laut Newsum und Kollegen die RA-Diagnosen hier mit Hilfe der klinischen

¹⁵ Krankheitsstillstand

¹⁶ Nachverfolgung

Symptome Schmerzen und Schwellungen vermutet. Morgensteifigkeit, eine positive Familienanamnese oder ein positives Gaenslen¹⁷-Zeichen wurden nur bei rund 20% der untersuchten Kohorte¹⁸ identifiziert. [22] Zur Differentialdiagnostik verschiedener Arthritiden wird vor allem angeraten, auf spezifische Gelenkbefallsmuster, wie z.B. eine symmetrische Polyarthrititis bei der RA, zu achten, allerdings ist der Beginn oft asymptomatisch. Auch das Alter der Patienten spielt hinsichtlich möglicher Einordnungen durch die Allgemeinmediziner eine wichtige Rolle. Im höheren Alter sind degenerative¹⁹ Gelenkerkrankungen wie die Arthrose, deutlich häufiger vertreten als die RA oder andere Autoimmunerkrankungen. [23] Bei Patienten mit spezifischen Symptomen stellen praktische Ärzte häufig die Verdachtsdiagnose einer rheumatischen Erkrankung. [24] Schwierigkeiten für Patienten und nicht-Rheumatologen stellen allerdings die langen Wartezeiten bei Fachärzten dar, die auch in Deutschland derzeit mehrere Monate betragen können. Es haben sich deshalb in den letzten 20 Jahren so genannte Früharthrititis-Sprechstunden (FRA-Sprechstunden) etabliert. Ein gemeinsames Merkmal dieser Einrichtungen ist, dass die Patienten innerhalb von wenigen Wochen von einem/r Rheumatologen/-in untersucht werden. [25-27] Die Konzepte variieren hier, jedoch werden die Patienten meist durch einen Hausarzt oder Orthopäden mit dem Verdacht auf eine entzündliche Gelenkerkrankung überwiesen. Eine FRA-Sprechstunde kann deutlich mehr Patienten einen früheren Zugang zu einem/r Rheumatologen/-in verschaffen als der herkömmliche Weg. [28]

Van Nies und Kollegen zeigten, dass die direkte Terminvergabe an Patienten mittels spezifischem „Rheuma-Fragebogen“ deutlich mehr Patienten zu einer antirheumatischen Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen verhelfen konnte. [17] Wird die Diagnose einer RA oder einer anderen rheumatischen Erkrankung in der FRA-Sprechstunde gestellt, kann eine Therapieeinleitung und die weitere Behandlung durch diese/n Rheumatologen/in erfolgen oder die Patienten werden an andere rheumatologische Kollegen/innen weitervermittelt.

¹⁷ Schmerzen bei Händedruck, als Zeichen einer Entzündung der Fingergrundgelenke

¹⁸ Gruppe von Studienteilnehmern

¹⁹ abnutzungsbedingt

1.3 Depressionen als Ko-Morbidität

Ein wichtiger Schwerpunkt während des Diagnoseprozesses, der Weiterbetreuung und bezüglich der Therapieentscheidung in der Rheumatologie, ist auch die Erfassung von Komorbiditäten²⁰. Neben Herz-Kreislaufkrankungen und einer Osteoporose sind vor allem depressive und ängstliche Symptome bei langjährigen Rheumatisch-muskuloskeletalen Erkrankungen (RME) zu befürchten. [29] Depressionen und Ängste werden derzeit als ein Resultat aus chronischen Schmerzen, dem zunehmenden Funktionsverlust und der erlernten Hilflosigkeit erklärt. [30] Bezogen auf die RA variieren die Prävalenzen²¹ von psychischen Komorbiditäten aufgrund der verschiedenen Fragebögen mit unterschiedlichen Cut-Off-Werten²². Die mittlere Prävalenz einer Depression bei langjährig bestehender RA liegt bei rund 16,1 %. [31] In der COMORA Studie stellte die Depression mit ca. 15% eine der häufigsten Komorbiditäten dar. [29] Auch bei anderen RME, wie dem Lupus Erythematodes oder der Systemischen Sklerose, zeigen sich derart hohe Prävalenzen. [32] Angstsymptome gehen, aufgrund des ähnlichen Pathomechanismus, häufig mit Depressionen einher, weshalb diese ebenfalls eine Bedeutung bei der Erfassung von Komorbiditäten haben. [33] In repräsentativen Untersuchungen aus der deutschen Allgemeinbevölkerung zeigten sich geringere Prävalenzen der Depression (8-11%) abhängig vom Fragebogeninstrument und Geschlecht, wobei Frauen häufiger betroffen waren. Ähnlich verhält es sich mit der Prävalenz von Angstsymptomen, die ebenfalls häufiger bei weiblichen Personen auftraten. Die Prävalenz ängstlicher Symptome ist insgesamt in der deutschen Normalbevölkerung etwas höher als die der depressiven Symptome. [34, 35] Die Depression gehört zu den affektiven Störungen und ist durch Stimmungsschwankungen, verminderten Antrieb und eingeschränkte Schwingungsfähigkeit charakterisiert. [36] Hauptkriterien für eine depressive Episode sind Interessensverluste, Antriebslosigkeit und eine innere Traurigkeit über mindestens zwei Wochen. Kommen weitere Symptome wie Schlafstörungen, Appetitverlust, vermindertes Selbstwertgefühl oder Suizidgedanken hinzu, spricht man, je nach Anzahl der Symptome, von einer mittelgradigen oder schweren Form der Depression. [37] In der Pathogenese der Depression gibt es Schnittstellen mit rheumatischen Erkrankungen. Erhöhte IL-6 Spiegel, sowie eine veränderte Sensitivität von GC-Rezeptoren wurden hier bei beiden Erkrankungsgruppen

²⁰ Andere Erkrankungen der Patient(inn)en

²¹ Häufigkeit in Prozent

²² Grenzwert zur Entscheidung über ein Ergebnis

diskutiert. [38, 39] Bei der Entstehung einer Depression spielt, wie bei der RA, die Gen-Umwelt-Interaktion eine entscheidende Rolle. Frühkindliche Traumata können epigenetische²³ Phänomene zur Folge haben, die sich in verschiedenen CRHR1-Rezeptor-Polymorphismen²⁴ widerspiegeln. [40] Dieser Rezeptorpolymorphismus²⁵ wurde in einer Studie von 2012 auch bei RA-Patienten identifiziert. [41] Die Überschneidungen geben Anlass zu der Annahme, dass eine Depression in der Vorgeschichte rheumatisch erkrankter Patienten auch Anteil an der Pathogenese bzw. dem Krankheitsausbruch haben könnte, wobei hierfür bisher nur wenige Daten vorliegen. Unter anderem haben Boscarino und Kollegen signifikant höhere Depressionsraten in einer Zwillingsstudie bei US-Soldaten finden können, wenn diese an einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) litten. [42] Depressive Symptome üben nachweislich Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit einer RA aus: Matcham und Kollegen konnten ein schlechteres Ansprechen auf GC und eine erhöhte Krankheitsaktivität nachweisen, wenn Patienten depressive Symptome aufwiesen. [43] Hieraus ergibt sich die Frage, ob psychische Probleme, wie zum Beispiel depressive Symptome, möglicherweise bereits zu Beginn der Erkrankung vorhanden sind und sich von vornherein negativ auf den Krankheitsprozess auswirken. Es gibt hier wenige Studien die zeigen konnten, dass die Untersuchung psychischer Begleitsymptome bereits in einer FRA-Sprechstunde sinnvoll sein könnte. Schieir und Kollegen identifizierten depressive Symptome unter anderem als einen negativen Prädiktor²⁶ für die Schmerzintensität bei neu diagnostizierten RA-Patienten im Verlauf. [44] In weiteren Untersuchungen konnten bei 46% der RA-Patienten psychosoziale Probleme zum Zeitpunkt der Diagnose identifiziert werden. [45] Psychosozialer Stress war in einer Longitudinalstudie mit einem schlechten, subjektiv empfundenen Funktionsstatus assoziiert und besserte sich unter antirheumatischer Therapie im Verlauf, wobei nach drei Jahren noch immer 25% der Patienten erhöhte Stresswerte aufwiesen. Interessanterweise traten nur bei ca. 7% der Patienten während des Krankheitsverlaufs neu diagnostizierte psychosoziale Stressoren auf. [46] Außerdem konnten Pasma und Kollegen zeigen, dass hohe funktionelle Einschränkungen negative Prädiktoren für eine DMARD Adhärenz²⁷ in den ersten drei Monaten sind. [47] Diese wenigen Studien sind nicht miteinander vergleichbar und

²³ Genmodifizierende Prozesse

²⁴ corticotropin-releasing hormone receptor

²⁵ Veränderte Rezeptorstruktur

²⁶ Vorhersagewert

²⁷ Zuverlässige Einnahme

erfassen eher allgemeine Stressoren ohne klaren Fokus auf depressive oder ängstliche Symptome. Die Studien untersuchten bisher nur klar definierte Patientengruppen mit einer RA und keine FRA-Kollektive im Allgemeinen, zu denen auch andere rheumatische Krankheitsbilder, wie zum Beispiel die frühe Spondyloarthritis (SPA) oder nicht-entzündliche Krankheitsbilder wie z.B. die Arthrose zählen. Des Weiteren gibt es derzeit keine klaren Empfehlungen zum Einsatz eines Depressions-Screenings bei FRA-Patienten, weshalb die psychischen Komorbiditäten in der Routine selten zu einem sehr frühen Zeitpunkt erfasst werden.

1.4 Fragestellungen zur Promotionsarbeit

Es leiteten sich für die hier vorliegende Publikationspromotion folgende Fragestellungen ab:

1. Wie häufig sind depressive und ängstliche Symptome bei Patienten, die erstmalig die FRA-Sprechstunde besuchen?
2. Unterscheidet sich die Häufigkeit depressiver und ängstlicher Symptome der FRA-Patienten von der Normalbevölkerung?
3. Gibt es Unterschiede bezüglich der Häufigkeit depressiver oder ängstlicher Symptome zwischen Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen im Vergleich zu Patienten ohne entzündliche Gelenkerkrankung?
4. Unterscheidet sich die Häufigkeit von depressiven oder ängstlichen Symptomen abhängig vom rheumatischen Krankheitsbild?
5. Stellen Routine-Messparameter, wie erhöhte Entzündungswerte, die angegebene Krankheitsaktivität oder die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mögliche Risikofaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit depressiver oder ängstlicher Symptome dar?

2. Methodik

2.1. Sprechstundenbeschreibung

Die FRA-Sprechstunde der Charité-Universitätsmedizin Berlin wurde 2004 in der Abteilung „Neue Therapien“ zur Optimierung der Versorgung von Patienten mit dem Verdacht auf eine frühe entzündliche Gelenkerkrankung eingeführt. Es handelt sich um eine offene Sprechstunde, die sowohl durch Überweisung von nicht-Rheumatologen/-innen als auch auf Eigeninitiative der Patienten erreicht werden kann. Bittet ein(e) Patient(in) oder ein(e) Zuweiser(in) um eine Terminvereinbarung, erfolgt zunächst ein kurzes Telefoninterview durch eine geschulte rheumatologische Fachangestellte (RFA). Voraussetzung für einen Termin in der FRA-Sprechstunde ist mindestens ein geschwollenes Gelenk und/oder mindestens drei schmerzhaft Gelenke über einen Zeitraum von mehr als vier Wochen ohne erinnerbares Trauma²⁸ und eine maximale Beschwerdedauer von 12 Monaten. Da ein geschwollenes Gelenk für Patienten schwer einzuschätzen ist, werden patientengerechte Ausdrücke, wie zum Beispiel: „Passt der Ring noch über Ihren Finger“ oder ähnliches (o.ä.) verwendet. Es werden zusätzlich weitere Fragen, wie zum Beispiel nach der Morgensteifigkeit („Wie lange benötigen Sie morgens um eine Faust schließen zu können?“) gestellt, die allerdings den Zugang zur Sprechstunde nicht limitieren, sondern die Ersteinschätzung durch die RFA präzisieren sollen. Das FRA-Konzept der Charité-Universitätsmedizin Berlin wurde durch eine Promotionsarbeit im Jahr 2009 von Dr. med. H. Bastian erstmalig ausgewertet. Hierbei zeigte sich, dass von insgesamt 335 Patienten, die sich von 2004-2005 vorstellten, 46% (Anzahl(n)=155) keine entzündliche Gelenkerkrankung aufwiesen (NRME). Diese wurden entsprechend weiterverwiesen oder mittels Information durch Involvierung des Hausarztes weiter beobachtet. In der Prozessanalyse wurde deutlich, dass diese Patientengruppe weniger häufig Gelenkschwellungen, sondern vorwiegend Schmerzen in mehr als drei Gelenken aufwiesen, worüber der Zugang zur Früharthritissprechstunde auch möglich war. Vierundfünfzig Prozent der Patienten in der FRA-Sprechstunde erhielten eine rheumatologische Diagnose, wovon die RA einen großen Anteil (42%) ausmachte und nur wenige Wochen bis zur Einleitung einer Therapie vergingen. [27] Wird bei den Patienten in der FRA-Sprechstunde eine RME diagnostiziert, werden sie bei Folgeterminen zunächst auf eine antirheumatische Therapie eingestellt, wobei im Durchschnitt 45 Tage vergehen. [48] Anschließend werden die Patienten entweder zu

²⁸ Physische Verletzung

niedergelassenen Rheumatologen oder der rheumatologischen Fachambulanz der Charité weitergeleitet, um dort regelmäßig betreut werden zu können.

2.2 Studienplanung und Ablauf

Die Patienten FRA-Sprechstunde erhielten seit 2004 ein Fragebogenpaket zur Erfassung unterschiedlicher „Patient reported Outcomes“ (PRO), zur ganzheitlichen Diagnostik und Erforschung von Komorbiditäten und Verbesserung der Einschätzung von Patienten im Sinne eines „Biopsychosozialen Modells“²⁹. Das Fragebogenpaket wurde im Laufe der Zeit stetig weiterentwickelt und bestand zum Zeitpunkt der hier dargestellten Datenauswertung aus insgesamt neun Fragebögen, die die Patienten während ihres ersten FRA-Sprechstundenbesuchs nach ihrer schriftlichen Zustimmung ausfüllten. Seit 2011 wurde unter anderem die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) als Fragebogen für ängstliche und depressive Symptome eingesetzt, um diese Problematik und dessen potenzielle Einflussnahme auf das Schmerzempfinden und die allgemeine Krankheitslast zu einem frühen Zeitpunkt zu erfassen. Die einleitend beschriebenen Fragestellungen sollten auf Basis dieses Fragebogens erstmalig in einer FRA-Kohorte ausgewertet werden. Eine gesonderte Zustimmung durch die Ethikkommission für diese retrospektive Datenauswertung war nicht erforderlich, da die Projektdurchführung im Einklang mit den deutschen Ethikvorschriften in Krankenhäusern und geltenden Datenschutzbestimmungen nach dem Berliner Gesetz zur neuen Krankenhausverordnung 2011 erfolgte.

Auf Grundlage einer systematischen Literaturrecherche wurde zunächst ein Projektplan durch die Promovendin erstellt, der die Ein- und Ausschlusskriterien, zu untersuchende Parameter, wissenschaftliche Fragestellungen und Projektziele enthielt. Im Zuge der FRA-Sprechstunde erhielt jede(r) Patient(in) eine pseudonymisierte Identifikationsnummer (ID) und wurde mittels ID-Liste nach entsprechend geltenden Datenschutzrichtlinien verschlüsselt. Die Daten der Patienten wurden zur besseren Auswertbarkeit pseudonymisiert in eine ausschließlich dafür konzipierte Microsoft Access-Datenbank eingespeist. Die Dateneingabe erfolgte durch geschulte studentische Hilfskräfte und das Studienpersonal der FRA-Sprechstunde. Die Datenbank umfasste zum Zeitpunkt der Auswertung im April 2015 und seit Einsatz des HADS-Fragebogens 635 Patienten. Der Datenbankexport erfolgte für den Zeitraum Januar 2011 bis März

²⁹ Modell, das Patient(inn)en ganzheitlich im Zusammenspiel aus Psyche, sozialem Hintergrund und den körperlichen Beschwerden betrachtet

2015, weil nur in diesem Zeitraum das FRA-Screening inklusive HADS durchgeführt wurde. Als Einschlusskriterien für die hier vorliegende Promotionsarbeit, wurden die Kriterien einer FRA (mindestens ein geschwollenes Gelenk und/oder drei schmerzhaft Gelenke über eine Dauer von mindestens vier Wochen und bis maximal 12 Monaten), ein Mindestalter von 18 Jahren und ein vollständig vorhandener HADS-Fragebogen festgelegt. Mittels einer gezielten Access Datenbankabfrage wurden zunächst alle Patienten exportiert, die vorhandene Antworten im HADS Bogen aufwiesen (n=228). Die übrigen Patienten in der Datenbank wurden nicht in die Abfrage mit einbezogen und somit direkt ausgeschlossen, weil kein HADS Bogen vorlag (n= 407). Diese wurden nicht demographisch analysiert. Die HADS war insgesamt bei 228 Patienten vorhanden und alle wiesen mindestens ein geschwollenes Gelenk und/oder drei schmerzhaft Gelenke über eine Dauer von mindestens vier Wochen auf. Zwei Patienten wiesen eine Krankheitsdauer >12 Monaten auf und 50 Patienten hatten eine zu unvollständige, nicht auswertbare HADS. Somit konnten nach Anwendung der Einschlusskriterien 176 Patienten in die hier vorliegende Datenauswertung einbezogen werden. Eine Poweranalyse mit Hilfe vergleichbarer Studienergebnisse bei FRA-Patienten, erbrachte für diese Anzahl an Patienten eine Power von 80% auf einem Signifikanzniveau von $p=0.05$. [49] Vor der Datenanalyse erfolgte zunächst eine vollständige „Second Look“-Überprüfung der Daten aller Patienten mittels eigenständiger Aktenbeschaffung durch die Promovendin. Es wurden entsprechende Dateneingabefehler korrigiert und fehlende Daten (vor allem fehlende Diagnosen, die zum Zeitpunkt der Eingabe noch nicht feststanden) ergänzt. Mit Hilfe der zuständigen Datenbankbeauftragten erfolgte eine für diese Studie konzipierte Datenbankabfrage der Accessdatenbank und die Exportierung der Daten.

2.3 Outcomes

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Der HADS-Fragebogen ist ein validiertes und in der Routine angewandtes Fragebogeninstrument für primär somatisch³⁰ erkrankte Patienten. Er wurde in der Normalbevölkerung, wie auch bei verschiedenen somatischen Erkrankungsbildern erfolgreich zum Screening auf depressive und gleichzeitig ängstliche Symptome eingesetzt. [50] Es handelt sich um einen Fragebogen mit insgesamt 14 Fragen, wovon

³⁰ körperlich

sieben Fragen depressive und sieben Fragen ängstliche Symptome beurteilen. Es erfolgt eine Abstufung der Fragen von null bis drei Punkten, die addiert werden und entsprechende Summenwerte ergeben. Für die Auswertung des HADS wurden drei Skalen zur Identifikation der Symptome genutzt. Die Skala für depressive Symptome mit einem Cut-Off Wert von ≥ 11 Punkten, die Skala für ängstliche Symptome (Cut-Off ≥ 11 Punkte) sowie eine Gesamtskala, dem so genannten Distress³¹-Score, welcher bei ≥ 13 Punkten positiv ausfiel. Übersetzt bedeutet dies, dass eine Punktzahl über dem Cut-off-Wert eine Depression oder Angsterkrankung wahrscheinlich macht, bzw. positiver Wert für Distress vorliegt. Um einen Vergleich zur Normalbevölkerung ziehen zu können, wurde eine Publikation aus dem Jahr 2011 ausgewählt, die den HADS in einer Stichprobe von mehr als 4000 Menschen aus deutschen Haushalten untersuchte. Diese Untersuchung war hinsichtlich der Geschlechts- und Altersverteilung gut mit der hier vorliegenden Kohorte zu vergleichen. In der Arbeit aus 2011 erfolgte ebenfalls eine Aufteilung mit den oben genannten Cut-Off-Werten (zweistufig), sowie der Unterteilung in verschiedene Alters- und Geschlechtergruppen. [34]

Laboruntersuchungen: Es handelt sich um ausgewählte Routineparameter, die zur Diagnosefindung einer RME wichtig sind.

C-reaktives Protein (CRP): Das CRP gehört zu den Akutphase-Proteinen und wird von der Leber synthetisiert. Im Rahmen von Infektionen steigt es nach ca. sechs Stunden an und trägt durch die Aktivierung des Komplementsystems zur Immunabwehr bei. Es ist ein geeigneter Parameter zum Monitoring schwerer Infektionen, kann allerdings auch bei Autoimmunerkrankungen ansteigen und dient damit auch der rheumatologischen Diagnostik zur Beurteilung des Ausmaßes einer Entzündung. Als normal gelten Werte bis zu 5mg pro Liter. [51]

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG): Die BSG wird nach Westergreen in Millimetern pro Stunde angegeben und misst die Erythrozyten-Sedimentationsrate, sprich wie schnell die in einem speziellen Röhrchen ungerinnbar gemachten Blutbestandteile, absinken. Die Werte werden auf einer entsprechenden Skala nach einer und nach zwei Stunden abgelesen. Die Normwerte sind vom Alter und Geschlecht abhängig und können bei rheumatischen Erkrankungen als diagnostisches Hilfsmittel, sowie zum Monitoring unter einer spezifischen antirheumatischen Therapie dienen. Eine Blutsenkungsgeschwindigkeit von mehr als 20 mm pro Stunde gilt geschlechts- und altersunabhängig

³¹ Negativ bewerteter Stress

als zu hoch und deutet auf eine Entzündung hin. Männer haben eine geringere BSG als Frauen und mit höherem Alter werden höhere Normwerte festgelegt. [52]

Autoantikörper: RF sind bei einer RA häufig positiv, allerdings relativ unspezifisch und können bei vielen anderen Erkrankungen oder nach Infektionen ebenfalls erhöht sein. [5] Eine wesentlich höhere Spezifität (98%) weisen die ACPA auf, die den Ausbruch bzw. das Vorhandensein einer RA sehr wahrscheinlich machen. Die Sensitivität der ACPA liegt bei etwa 60%, was bedeutet, dass bei negativen Befunden eine RA nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Bei einer seronegativen RA sind beide Autoantikörper nicht nachzuweisen und trotzdem kann die Diagnose anhand von klinischen oder radiologischen Hinweisen gestellt werden. [5, 53]

Visuelle Analogskala für globale Krankheitsaktivität (VAS_{global}): Die VAS ist eine Skala, die für die Erfassung verschiedener subjektiver Parameter eingesetzt werden kann und anhand eines Millimetermaßes von 0-100 mm durch die Patienten beantwortet wird. Dies kann sowohl für die globale Krankheitsaktivität, als auch für die Schmerzausintensität genutzt werden. In dieser Auswertung wurde die VAS für die globale Krankheitsaktivität (VAS_{global}) ausgewertet. [54] Der Wert Null wurde mit „keine Krankheitsaktivität“ und 100 mit der „am höchsten vorstellbaren Krankheitsaktivität“ definiert. Die Patienten mussten nach entsprechender Erklärung ein Kreuz an die für sie zutreffende Stelle setzen.

Disease Activity Score mit 28 Gelenken und BSG (DAS28_{BSG}): Der DAS28_{BSG} ist ein Instrument zur Einordnung der Krankheitsaktivität bei einer RA. Hierbei werden die 28 am häufigsten betroffenen Gelenke bezüglich der Druckschmerzhaftigkeit (Tender Joint Count - TJC) und Schwellung (Swollen joint Count - SJC) untersucht und zusammen addiert. Dazu kommen die BSG oder alternativ das CRP als Maß für die Entzündung, sowie die Angabe der Patienten zur globalen Krankheitsaktivität mittels VAS_{global}. Ein DAS28_{BSG}-Score mit weniger als 2,6 Punkten spricht für eine niedrige Krankheitsaktivität, bzw. eine Krankheit in Remission. [55] Zusätzlich wurde zur Erfassung aller im Körper vorhandenen Gelenke der TJC mit 68 und der SJC mit 66 Gelenken erhoben. Hierbei werden alle vorhandenen Gelenke, bis auf die Hüftgelenke im SJC, berücksichtigt.

ACR-EULAR-Score: Bei dem ACR-EULAR-Score handelt es sich um die neuen, in 2011 entwickelten Klassifikationskriterien, die bei Patienten mit dem Verdacht auf eine RA angewendet werden. Dieser beinhaltet die Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, das Vorhandensein von Autoantikörpern (RF-IgA,-M und/oder ACPA), Entzündungsparametern (CRP und/oder BSG) und die Symptombdauer (< 6 Wochen oder >6 Wochen). Weist ein Patient sechs oder mehr Punkte auf, ist das Vorliegen einer RA

sehr wahrscheinlich. [56] Es ist anzumerken, dass dieser Score nur zur Klassifikation bei klinischem Verdacht auf eine RA und nicht als Diagnoseinstrument bei unklaren Gelenkbeschwerden genutzt werden sollte.

Health Assessment Questionnaire (HAQ): Der HAQ ist ein subjektiver Fragebogen zur Einschätzung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei einer RA und ist ausschließlich für diese rheumatologische Erkrankung evaluiert. Er besteht aus acht Fragen zu verschiedenen Alltagstätigkeiten (z.B. „Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen?“) und einer Auflistung von Hilfsmitteln, die durch eine vierstufige Skala (0=ohne Einschränkung möglich bis 4=nicht dazu in der Lage) beantwortet werden müssen. [57]

2.4 Datenauswertung

Die Aufbereitung und Sortierung der Daten, sowie die Erstellung von Diagrammen erfolgten mit Microsoft Excel. Für die Datenauswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics® Version 23 genutzt. Die Daten wurden zunächst auf eine Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Es lag keine Normalverteilung vor, weshalb für eine Gruppengröße mit weniger als 30 Patienten pro Gruppe nicht-parametrische Tests verwendet wurden. Aufgrund der höheren Teststärke wurden bei größeren Gruppen trotz nicht-normalverteilter Daten statistische Tests für normalverteilte Daten genutzt. Zur besseren Übersicht wurden alle deskriptiven Daten mit Hilfe von Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD) dargestellt. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf 5% ($p < 0,05$) festgelegt. Das Vorgehen zur Poweranalyse ist, wie auch die Beschreibung der statistischen Tests in der zur Promotion eingereichten Publikation ausführlich beschrieben. [49] Eine Poweranalyse/Fallzahlkalkulierung war in dieser retrospektiven Arbeit nur schwer durchführbar, da es kaum vergleichbare Studien gibt, die dieses gemischte Patientenkollektiv und diese Outcomes untersuchen. Es wurde eine vereinfachte Poweranalyse, angelehnt an existierende Untersuchungen, durchgeführt bei der die Unterschiede in der Krankheitsaktivität zwischen Patienten mit erhöhten Depressionswerten versus Patienten ohne erhöhte Depressionswerte untersucht wurden. Anhand dieser Berechnung war die Patientenzahl von 176 im Rahmen des Möglichen (Patienten in der Datenbank) retrospektiv ausreichend. Die Daten der insgesamt 176 eingeschlossenen Patienten wurden zunächst hinsichtlich ihrer Basischarakteristika wie Alter, Geschlecht und rheumatologischer Diagnose, sowie den oben beschriebenen Routine Parametern ausgewertet. In Anlehnung an die Promotionsarbeit von H. Bastian erfolgte eine sinnvolle Einteilung der einzelnen

Diagnosen in verschiedene Diagnosegruppen. [27] Die Kohorte wurde zunächst in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die Gruppe der RME- den NRME-Patienten gegenübergestellt wurde. Für weitere Analysen wurden bei den NRME-Patienten die Patienten „Arthrose/Osteoarthritis“ (OA) als weitere Subgruppe gebildet, da diese zu den degenerativen Gelenkerkrankungen ohne autoimmune Genese zählt. Die RME-Gruppe wurde in die Kategorien „RA“ und „Keine-RA“ (NRA, andere Erkrankung des rheumatischen Formenkreises) unterteilt. Aufgrund der Heterogenität der NRA-Gruppe wurde hier keine weitere Subgruppenunterteilung vorgenommen. Eine schematische Darstellung des Gruppenbildungsprozesses findet sich in der hier beschriebenen Publikation. [49] Anschließend wurde der HADS im Gesamtkollektiv und innerhalb der Diagnosegruppen ausgewertet. Hierbei wurden Häufigkeiten der HADS Schweregrade, sowie Mittelwerte der Scores berechnet und innerhalb der Subgruppen miteinander verglichen. Es wurden für Mittelwertvergleiche zwischen den Diagnosegruppen T-Tests bzw. der Chi-Quadrat oder der Fischers-Exakt-Test (Gruppengröße <30 Patienten) angewandt. Zur besseren Einschätzung der Ergebnisse wurde außerdem ein Vergleich der FRA-Kohorte zu bereits vorhandenen Daten aus der deutschen Normalbevölkerung [34] mittels manueller Chi-Quadrat-Testung vorgenommen. [58] Diese wurden außerdem auch nach Geschlecht und Altersgruppen getrennt durchgeführt. Für die Identifizierung möglicher Prädiktoren (Routinemessungen) für die Schweregrade der HADS-Ergebnisse wurde eine multiple Regressionsanalyse, mit statistischer Beratung zur Auswahl der Parameter durch einen Psychologen (Dr. M. Englbrecht), durchgeführt.

3. Ergebnisse und Ausblick

3.1 Diskussion wesentlicher neuer Ergebnisse

Im Folgenden werden die wesentlichen neuen Ergebnisse der zur Promotion eingereichten Publikation beschrieben und diskutiert. [49]

Diese Untersuchung erfasste erstmalig die Häufigkeit ängstlicher und depressiver Symptome in einer Kohorte von FRA-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in einer FRA Sprechstunde. Eine Besonderheit dieser Untersuchung war, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Fragebogenbeantwortung ihre endgültige Diagnose nicht kannten und somit identische Voraussetzungen erfüllten. Eine RME konnte bei 65% (n=115) der insgesamt 176 eingeschlossenen Patienten diagnostiziert werden. Dabei erhielten 48% (n=55) die Diagnose einer RA, wobei hier auch die späte Form (Late Onset RA, LORA) mit einberechnet wurde. Außerdem wurden zu dieser Erkrankungsgruppe auch Patienten mit Arthralgien³² und positiven ACPA ohne Entzündungszeichen hinzugezählt (n=7), da bei diesen eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer RA im zeitlichen Verlauf besteht. [53] Bei 52% der RME-Patienten (n=60) stellte man die Diagnose einer NRA mit einem Großteil an Spondyloarthritiden³³ (SPA, 38%, n=23). Weitere Diagnosen waren die undifferenzierte Arthritis (UA) oder systemische Erkrankungen mit Gelenkschmerzen, wie der Systemische Lupus erythematoses (SLE) oder die Lyme Arthritis³⁴. Bei 35% (n=61) der FRA-Patienten konnte keine entzündliche Gelenkerkrankung diagnostiziert werden, weshalb diese der Gruppe NRME zugeordnet wurden. In der NRME-Gruppe wiesen 7% der Patienten (n=13) klinisch und röntgenologisch eine OA auf, welche häufig zu einem ähnlichen Beschwerdebild wie eine RA führen kann. Hinsichtlich der retrospektiven Auswertung der Diagnosen in der FRA-Sprechstunde zeigt sich ein etwas höherer Anteil an RME Diagnosen (65% versus 56%) als in der Prozessanalyse aus dem Jahr 2004. [27] Dies kann zum einen durch die stetige Prozessoptimierung innerhalb der FRA-Sprechstunde, als auch durch eine gezieltere Überweisung durch fachfremde Kollegen/-innen bedingt sein. Eine Optimierung des vorangestellten Screening-Prozesses im Rahmen des „RA-Express“-Projektes, wurde ebenfalls im Rahmen einer Promotionsarbeit untersucht: Diese stellte heraus, dass das Telefonscreening durch eine ausgebildete rheumatologische Fachassistenz ebenfalls zu einer Verbesserten Patientenselektion und Diagnosestellung beiträgt. [48] Die NRA-

³² Gelenkschmerzen

³³ Gruppe rheumatischer Erkrankungen mit axialer Beteiligung und häufig HLA-B27 Positivität, z.B. M. Bechterew, Psoriasisarthritis

³⁴ Arthritis durch eine Lyme Boreilliose

Patienten waren durchschnittlich zehn Jahre jünger als die anderen Patientengruppen (42 ± 15 Jahre), was auf die frühere Erkrankungsmanifestation von SPAs zurückzuführen ist. Ein Großteil der FRA-Patienten war weiblich ($n=122$, 69%) und die durchschnittliche Beschwerdedauer betrug 4 ± 3 Monate.

Die Häufigkeit depressiver Symptome betrug in der Gesamtkohorte rund 17% und war damit, wie auch die Häufigkeit ängstlicher Symptome (23%), etwa doppelt so hoch wie im Referenzkollektiv der deutschen Normalbevölkerung. [34] Auch die eine positive Gesamtskala für globalen Distress lag mit ca. 48% deutlich über der Prävalenz in der Normalbevölkerung (ca.30%). Graphisch dargestellt finden sich diese Ergebnisse in der Originalpublikation. [49] Dieses Ergebnis bestätigt die bereits einleitend beschriebenen Untersuchungen an frühen RA Patienten, laut denen auch zu Beginn der Erkrankung eine hohe Prävalenz psychischer Begleitsymptome zu finden ist. Ein wesentlicher Unterschied zur bereits existierenden Literatur ist in dieser Promotionsarbeit allerdings das gemischte Patientenkollektiv. Eine wesentliche neue Erkenntnis ergibt sich aus dem Vergleich der HADS-Schweregrad Häufigkeiten zwischen den unterschiedlichen Diagnosegruppen, wobei erneut zu betonen ist, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Fragebogenbeantwortung ihre Diagnose nicht kannten. Statistisch ergaben sich beim Vergleich zwischen einer RME und einer NRME, sowie zwischen den unterschiedlichen rheumatischen Subgruppen, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit depressiver oder ängstlicher Symptome. Diese Erkenntnis widerspricht zunächst den gängigen wissenschaftlichen Konzepten, dass aufgrund der Überschneidungen auf biochemischer Ebene die Häufigkeit depressiver Symptome in der RME-Gruppe hätte höher ausfallen müssen. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte die ähnliche vergleichbare psychosoziale Situation der Patienten in einer FRA-Sprechstunde sein. Unabhängig von der Diagnose litten die Patienten durchschnittlich seit vier Monaten unter Gelenkbeschwerden, womit sich möglicherweise ähnliche Funktionsverluste und daraus resultierende Zukunftsängste ergeben können. Des Weiteren sollte als mögliche Ursache für erhöhte HADS-Werte in der NRME-Gruppe eine psychosomatische Komponente des Gelenkschmerzes nicht außer Acht gelassen werden. Ein psychosomatischer Gelenkschmerz ist bisher nicht in der Literatur beschrieben und sollte nach diesen Ergebnissen in weiteren Studien untersucht werden. Bezüglich der Geschlechterverteilung der HADS-Schweregrad Häufigkeiten ergab sich ein ähnliches Bild wie in der Allgemeinbevölkerung. Frauen wiesen signifikant häufiger Angstsymptome auf als Männer. Des Weiteren hatten 40-60-jährige Patienten in der FRA-Kohorte im

Mittel höhere Angstwerte als die über 60-jährigen Patienten. Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigten FRA-Patienten hinsichtlich der depressiven Symptomatik keine Altersabhängigkeit. Ein weiterer Erkenntnisgewinn und möglicher Erklärungsansatz für die diagnoseübergreifend hohe Häufigkeit der psychischen Symptome in der FRA-Kohorte, liefert die univariate Regressionsanalyse aus Parametern der Routineuntersuchungen. Symptombdauer, Krankheitsaktivität (VAS_{global}), Funktionseinschränkung (HAQ-DI) und die klinisch/laborchemischen Parameter für Entzündung (z.B. TJC, SJC, CRP) wurden zunächst zwischen Patienten mit und ohne depressive bzw. ängstliche Symptome oder Distress verglichen, um ein logistisches Regressionsmodell zu erstellen. Hierbei zeigte sich unter anderem, dass Patienten mit positivem Ergebnis für Distress signifikant mehr schmerzhaft Gelenke (TCJ: 4 vs. 8 schmerzhaft Gelenke; $p=0.03$), einen höheren Score für die Funktionseinschränkungen (HAQ: 0,5 vs. 0,9 Punkte; $p<0,005$), sowie ein höheres globales Krankheitsgefühl (VAS ; 34 vs. 51 mm; $p<0,005$) aufwiesen. In der multiplen logistischen Regressionsanalyse war der HAQ-DI score positiv mit globalem Distress assoziiert (OR 3,63, $p < 0,01$). Wiesen Patienten/-innen positive Werte für depressive Symptome auf, war dies mit der Höhe der VAS_{global} assoziiert (OR 1,03, $p = 0,01$). Das weibliche Geschlecht war wiederum positiv mit Symptomen für Ängstlichkeit im HADS verbunden (OR 5,45, $p = 0,02$). Hinsichtlich der Altersverteilung wiesen Patienten über 60 Jahre weniger wahrscheinlich ängstliche Symptome auf als Patienten zwischen 18 und 60 Jahren (OR 0,11, $p = 0,02$). (Siehe Tabelle 2 aus [49])

3.2 Erkenntnisgewinn

Patienten in einer FRA-Sprechstunde der Charité Universitätsmedizin Berlin weisen in etwa doppelt so hohe Depressions- und Angstwerte auf wie das entsprechende Referenzkollektiv der deutschen Normalbevölkerung. Dabei spielt es scheinbar keine Rolle, ob die Patienten eine Diagnose des rheumatischen Formenkreises aufwiesen oder der Gruppe NRME zugeordnet wurden. Vielmehr waren depressive und ängstliche Symptome mit subjektiven Parametern wie dem Funktionsstatus (HAQ), sowie der empfundenen Krankheitsaktivität (VAS_{global}) assoziiert. Da bisher keine vergleichbaren Studien vorliegen, kann diese Untersuchung ausschließlich bereits veröffentlichte Ergebnisse zu der Subgruppe von Patienten mit früher Rheumatoider Arthritis vergleichend bestätigen: Die Erfassung psychischer Komorbiditäten scheint bereits zu Beginn der Erkrankung einen Einfluss auf das Krankheitsempfinden der Patienten zu

haben, weshalb möglicherweise der weitere Krankheitsverlauf negativ beeinflusst werden könnte. Die ebenfalls hohe Rate depressiver und ängstlicher Symptome bei Patienten mit einer NRME könnte auch eine Ursache für die unklaren Gelenkbeschwerden, im Sinne eines psychosomatisch bedingten Gelenkschmerzes, sein. Es gibt allerdings bisher keine Studien, die psychosomatische Gelenkschmerzen schwerpunktmäßig untersuchen. Eine andere Möglichkeit ist auch, dass Patienten mit einer NRME im Verlauf eine RME entwickeln, weshalb jede/r Patient/in die Möglichkeit erhält, sich spätestens nach einem Jahr für eine Verlaufskontrolle oder bei hinzukommenden Beschwerden erneut zeitnah vorzustellen. **Abbildung 1** zeigt einen schematischen Optimierungsansatz zur Patientenversorgung in einer FRA-Sprechstunde hinsichtlich der Erfassung psychischer Komorbiditäten. Gleichzeitig ist diese Abbildung ein möglicher Erklärungsansatz für die hohe Zahl der NRME-Patienten in einer FRA- Sprechstunde. Optimaler Weise sollten depressive oder ängstliche Symptome durch ein einfaches Screening, wie mit der HADS, möglichst früh erfasst werden. Patienten mit erhöhten Werten, sollten die Möglichkeit einer psychologischen Anbindung, bzw. einer psychiatrisch/psychosomatischen Therapie erhalten. Dies erfordert eine Weiterentwicklung der FRA-Sprechstunde, indem die Zusammenarbeit mit Fachdisziplinen wie der Psychosomatik, der Psychiatrie und der Psychotherapie ausgebaut wird. Bisher gibt es allerdings keine Studien, die die Auswirkungen einer so frühen psychiatrisch/psychologischen bzw. psychosomatischen Therapie auf den Krankheitsverlauf bei RME-Patienten oder auf die Gelenkschmerzen bei NRME-Patienten untersuchten. Möglich ist auch, dass diese Symptome bei dem Erstbesuch in einer FRA-Sprechstunde aufgrund der Unsicherheit, den Zukunftsängsten, durch körperliche Einschränkungen und der Möglichkeit einer lebenslangen chronischen Erkrankung, besonders ausgeprägt sind und sich im Verlauf spontan bessern. Es bedarf deshalb weiterer Studien, welche eine Folgeuntersuchung der psychischen Komorbiditäten beinhalten. Nach wie vor ist auch die Frage nicht vollends geklärt, ob Depressionen, aufgrund ihrer Schnittstellen mit der Pathophysiologie, nicht auch ein Auslöser für eine RA bei genetischer Prädisposition sein könnten, weshalb dies in der **Abbildung 1** mit einem Fragezeichen versehen ist.

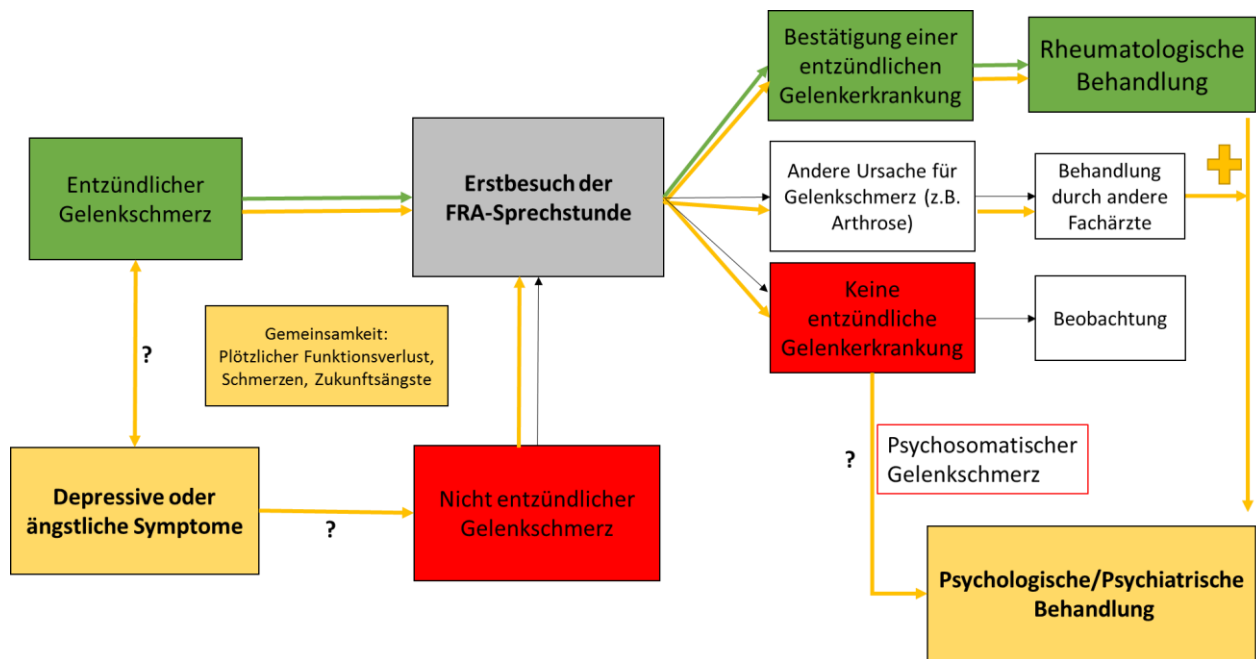


Abbildung 1: Darstellung eines Optimierungsansatzes der Versorgung von Patienten mit depressiven und/oder ängstlichen Symptomen, die eine FRA-Sprechstunde besuchen. Zusätzlich stellt die Abbildung eine Hypothese zur Verteilung der Patientenkollektive in einer Früharthritissprechstunde (FRA-Sprechstunde) dar.

Legende: Gelber Pfeil: Depressive/ängstliche Symptome vorhanden; Grüner Pfeil: Entzündliche Gelenkerkrankung ohne depressive/ängstliche Symptome; schwarzer Pfeil: Keine Entzündliche Gelenkerkrankung und keine depressiven/ängstlichen Symptome; ?: Kausalität unklar; Gelbes Kreuz: Additiv zu Behandlung der Grunderkrankung

Limitiert wird die Aussagekraft der zur Promotion eingereichten retrospektiven Studie dadurch, dass depressive oder ängstliche Symptome lediglich mittels validiertem Fragebogen erfasst wurden. Für eine endgültige Diagnosestellung bedarf es einer ärztlichen Einschätzung nach psychiatrischen Standards. Außerdem handelt es sich um ein nicht Alters- und Geschlechts-gematchtes Kollektiv, da die Daten retrospektiv ausgewertet wurden. Des Weiteren ist die große Heterogenität des Kollektivs als Limitation dieser Arbeit zu nennen. Aufgrund der Datenerhebung noch vor Diagnosestellung wurde keine spezifische Diagnose als Einschlusskriterium zur Auswertung des HADS festgelegt, um möglichst viele Patienten auswerten zu können. Von 635 möglichen Patienten im Zeitraum 2011-2015 füllten nur 178 Patienten den HADS Bogen vollständig aus (zwei Patienten wiesen eine zu hohe Krankheitsdauer auf), sodass eine gewisse Verzerrung der Ergebnisse bezüglich der Häufigkeit erhöhter HADS Werte nicht auszuschließen ist. Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist, dass die Patientengruppe, welche den HADS Bogen nicht ausgefüllt hat, nicht zusätzlich analysiert wurde und somit zur demographischen Vergleichbarkeit der beiden Gruppen

(HADS Bogen vorhanden oder nicht) keine Aussage getroffen werden kann. Bei zukünftigen Untersuchungen dieser Art, sollte außerdem die Erfassung weiterer Komorbiditäten wie Herzerkrankungen oder Tumorleiden mit in die Auswertung einbezogen werden. Diese wurden im Rahmen einer sich in Einreichung befindlichen Promotionsarbeit von Herrn R. Gutmann in der FRA-Sprechstunde evaluiert.

3.3 Ausblick

Für die Weiterentwicklung der FRA-Sprechstunde ergeben sich somit folgende wissenschaftliche Fragestellungen:

1. Wie sind die bisher nur subjektiv erfassten, depressiv-ängstlichen Symptome durch psychiatrische Interviews objektivierbar und wie häufig erhalten FRA-Patienten die ärztliche Diagnose einer Depression, bzw. einer Angststörung?
2. Werden psychische Begleitphänomene im Rahmen der antirheumatischen Therapie bei RME-Patienten im zeitlichen Verlauf reduziert oder limitieren diese womöglich das Therapieansprechen?
3. Kann eine frühe psychotherapeutische Intervention ein besseres Therapieansprechen bei RME-Patienten ermöglichen?
4. Reduziert eine psychotherapeutische Behandlung bei NRME-Patienten die Gelenkschmerzen?
5. Wie entwickeln sich FRA-Patienten ohne depressive oder ängstliche Symptome nach Diagnosestellung im Verlauf? Führt eine RME zur Depression im Verlauf oder sind psychische Begleiterkrankungen von Beginn an vorhanden?

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen wurde bereits parallel von der Promovendin, Frau PD Dr. Detert, Prof. Burmester, sowie Frau Prof. Heim (Medizinische Psychologie) eine prospektive Studie geplant und 2015 begonnen. Hierfür erarbeitete die Promovendin eigenständig eine Studiensynopsis mittels weiterer Literaturrecherchen. In Zusammenarbeit mit der medizinischen Psychologie wurde ein Fragebogenpaket aus verschiedenen validierten Fragebögen zur Erfassung psychischer Begleiterkrankungen erstellt. Auch an der Erstellung des Ethikantrags und des Datenschutzes beteiligte sich die Promovendin und begann 2015 erste Patienten in das Studienprojekt „PSYRA“ einzuschließen. Eine Besonderheit dieser Studie ist die Befragung der Patienten in einem psychiatrischen Interview, wofür die Promovendin durch Prof. Uebelhack (ehem. Leiter

der Klinik für Psychiatrie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin) geschult wurde. Außerdem werden die Patienten nach sechs bis 12 Monaten erneut mittels drei ausgewählter Fragebögen untersucht. Das Projekt PSYRA wird aktuell (Stand März 2019) durch eine weitere Promovendin fortgeführt, wobei die Promovendin Désirée Freier dieser unterstützend zur Seite steht. Registriert wurde das Projekt PSYRA beim Deutschen Register für klinische Studien (DRKS): DRKS00011120. Im Rahmen ihrer rheumatologisch-ärztlichen Tätigkeit arbeitet Frau Freier bereits an weiteren Forschungsansätzen zu diesem Themenkomplex, wie zum Beispiel der chronischen Fatigue bei Sjögren-Syndrom-Patienten.

4. Literaturverzeichnis

1. Poddubnyy D, Rheumatoide Arthritis. In: N. Suttorp, et al., Editors. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Verlag, 2016. p. 2626-2639.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023-2038. 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Calabresi E, Petrelli F, Bonifacio AF, Puxeddu I, Alunno A: One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 175-184.
4. Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F: Prevalence of rheumatoid arthritis in Germany based on health insurance data : Regional differences and first results of the PROCLAIR study. *Z Rheumatol* 2016; 75: 819-827. 10.1007/s00393-016-0088-0
5. Egerer K, Feist E, Burmester GR: The serological diagnosis of rheumatoid arthritis: antibodies to citrullinated antigens. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 159-63. 10.3238/arztebl.2009.0159
6. McInnes IB, Schett G: Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389: 2328-2337. 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
7. Kraan MC, Reece RJ, Smeets TJ, Veale DJ, Emery P, Tak PP: Comparison of synovial tissues from the knee joints and the small joints of rheumatoid arthritis patients: Implications for pathogenesis and evaluation of treatment. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2034-8. 10.1002/art.10556
8. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-108. 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
9. McInnes IB, Schett G: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2205-19. 10.1056/NEJMra1004965
10. Ménard C, Hodes GE, Russo SJ: Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience* 2016; 321: 138-162. 10.1016/j.neuroscience.2015.05.053
11. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, Van Tuyl LH, Van Tuyl L, Van Schaardenburg D: Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1468-70. 10.1136/ard.2010.148619
12. Quinn MA, Emery P: Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S154-7.
13. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Wakefield RJ, Conaghan PG, Green MJ, Gough A, Quinn M, Reece R, Cox SR, Buch MH, Van Der Heijde DM, Emery P: A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in

- early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1027-36. 10.1136/annrheumdis-2013-204882
14. Burmester GR, Pope JE: Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389: 2338-2348. 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
 15. Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Roday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, Van Groenendael JH, Lems WF, Van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381-90. 10.1002/art.21405
 16. Detert J, Bastian H, Listing J, Weiß A, Wassenberg S, Liebhaber A, Rockwitz K, Alten R, Krüger K, Rau R, Simon C, Gremmelsbacher E, Braun T, Marsmann B, Höhne-Zimmer V, Egerer K, Buttgereit F, Burmester GR: Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 844-50. 10.1136/annrheumdis-2012-201612
 17. Van Nies JA, Brouwer E, Van Gaalen FA, Allaart CF, Huizinga TW, Posthumus MD, Van Der Helm-Van Mil AH: Improved early identification of arthritis: evaluating the efficacy of Early Arthritis Recognition Clinics. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1295-301. 10.1136/annrheumdis-2012-202289
 18. Van Aken J, Lard LR, Le Cessie S, Hazes JM, Breedveld FC, Huizinga TW: Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 274-9.
 19. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, Van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, Van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, Van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, Da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, De Wit M, Van Der Heijde D: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960-977. 10.1136/annrheumdis-2016-210715
 20. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, De Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, Van Der Heijde D, Committee TTE: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-7. 10.1136/ard.2009.123919

21. Schneider M, Krüger K: Rheumatoid arthritis--early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 477-84. 10.3238/arztebl.2013.0477
22. Newsum EC, De Waal MW, Van Steenbergen HW, Gussekloo J, Van Der Helm-Van Mil AH: How do general practitioners identify inflammatory arthritis? A cohort analysis of Dutch general practitioner electronic medical records. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 848-53. 10.1093/rheumatology/kev432
23. Rubbert-Roth A: Differenzialdiagnostik der frühen Polyarthritits. *Dtsch med Wochenschr* 2015; 140: 1125-1130. 10.1055/s-0041-103627
24. Thomas SL, Edwards CJ, Smeeth L, Cooper C, Hall AJ: How accurate are diagnoses for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in the general practice research database? 2008; 59: 1314-1321. doi:10.1002/art.24015
25. Hülsemann J, Mattussek S, Siegmund-Schultze E, Zeidler H: [Early diagnosis of arthritis and spondyloarthritis within the framework of integrated health care in Lower Saxony]. *Z Rheumatol* 2006; 65: 70-4. 10.1007/s00393-005-0020-5
26. Van Aken J, Van Bilsen JH, Allaart CF, Huizinga TW, Breedveld FC: The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S100-5.
27. Bastian H, Dissertation: Prozessanalyse der Früharthritits-Sprechstunde an der Klinik für Rheumatologie. 2010.
28. Keyßer G, Oye S, Feist T, Liebhaber A, Babinsky K, Schobess R, Boldemann RD, Wagner S, Linde T: [Improvement of the diagnostic accuracy in patients with suspected rheumatic disease by preselection in the early arthritis clinic : An alternative to the appointment service point model of the Healthcare Improvement Act]. *Z Rheumatol* 2016; 75: 812-818. 10.1007/s00393-016-0099-x
29. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J: Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 62-8. 10.1136/annrheumdis-2013-204223
30. Englbrecht M, Wendler J, Alten R: Depression as a systemic feature of rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2012; 71: 859-63. 10.1007/s00393-011-0926-z
31. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F: Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 2002; 64: 52-60.
32. Zhang L, Fu T, Yin R, Zhang Q, Shen B: Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 70. 10.1186/s12888-017-1234-1

33. Vandyke MM, Parker JC, Smarr KL, Hewett JE, Johnson GE, Slaughter JR, Walker SE: Anxiety in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 408-12. 10.1002/art.20474
34. Hinz A, Brähler E: Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population. *J Psychosom Res* 2011; 71: 74-8. 10.1016/j.jpsychores.2011.01.005
35. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U: [Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 733-9. 10.1007/s00103-013-1688-3
36. Cassano P, Fava M: Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res* 2002; 53: 849-57.
37. Davidson JR: Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 Suppl E1: e04. 10.4088/JCP.9058se1c.04gry
38. Huizenga NA, Koper JW, De Lange P, Pols HA, Stolk RP, Burger H, Grobbee DE, Brinkmann AO, De Jong FH, Lamberts SW: A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 144-51. 10.1210/jcem.83.1.4490
39. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim CM: Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1630-3. 10.1176/appi.ajp.163.9.1630
40. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Newport DJ, Stowe ZN, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz A, Cubells JF, Ressler KJ: Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 190-200. 10.1001/archgenpsychiatry.2007.26
41. Malysheva O, Wagner U, Wahle M, Stalla GK, Baerwald CG: Corticotropin releasing hormone (CRH) response in patients with early rheumatoid arthritis due to polymorphisms in the CRH gene. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 421-3.
42. Boscarino JA, Forsberg CW, Goldberg J: A twin study of the association between PTSD symptoms and rheumatoid arthritis. *Psychosom Med* 2010; 72: 481-6. 10.1097/PSY.0b013e3181d9a80c
43. Matcham F, Norton S, Scott DL, Steer S, Hotopf M: Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 268-78. 10.1093/rheumatology/kev306

44. Schieir O, Thombs BD, Hudson M, Taillefer S, Steele R, Berkson L, Bertrand C, Couture F, Fitzcharles MA, Gagné M, Garfield B, Gutkowski A, Kang H, Kapusta M, Ligier S, Mathieu JP, Ménard H, Mercille S, Starr M, Stein M, Zimmer M, Baron M: Symptoms of depression predict the trajectory of pain among patients with early inflammatory arthritis: a path analysis approach to assessing change. *J Rheumatol* 2009; 36: 231-9. 10.3899/jrheum.080147
45. Gåfvæls C, Hägerström M, Nordmark B, Wändell PE: Psychosocial problems among newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 521-9. 10.1007/s10067-011-1894-z
46. Bacconnier L, Rincheval N, Flipo RM, Goupille P, Daures JP, Boulenger JP, Combe B: Psychological distress over time in early rheumatoid arthritis: results from a longitudinal study in an early arthritis cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 520-7. 10.1093/rheumatology/keu371
47. Pasma A, Hazes JM, Busschbach JJ, Van Der Laan WH, Appels C, De Man YA, Nieboer D, Timman R, Van 'T Spijker A: Psychosocial predictors of DMARD adherence in the first three months of treatment for early arthritis. *Patient Educ Couns* 2017; 100: 126-132. 10.1016/j.pec.2016.07.019
48. Jacobsen CS. Nicht-interventionelles Versorgungsprojekt: Evaluation der Express-Sprechstunde für Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA-Express) [Dissertation]. Berlin (B), <https://refubium.fu-berlin.de>: Charité-Universitätsmedizin Berlin 2019
49. Freier D, Englbrecht M, Höhne-Zimmer V, Detert J, Burmester G-RJZFR: Höhere Prävalenz von depressiven und ängstlichen Symptomen bei Früharthritispatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung. 2018; 10.1007/s00393-018-0571-x
50. Herrmann C: International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997; 42: 17-41.
51. Deja M, Kastrup M, Melzer-Gartzke C, Nachtigall I, Keh D, Tamarkin A, C-reaktives Protein. In: C. Spies, et al., Editors. SOPs in Intensivmedizin und Notfallmedizin. Georg Thieme Verlag, 2013.
52. Manger B, Schulze-Koops H, Arbogast M, Dechant C, Grünke M, Haas J-P, Häfner R, Hellmich B, Nigg A, Skapenko A, Tillmann K, Truckenbrodt H, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). In: B. Manger and H. Schulze-Koops, Editors. Checkliste Rheumatologie. Georg Thieme Verlag, 2012.
53. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tjhuis GJ, De Vries N, Van Der Horst-Bruinsma IE, Tak PP, Van De Stadt RJ, Van Der Laken CJ, Dijkmans BA, Van Schaardenburg D: Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 490-4. 10.1136/ard.2008.105759

54. Wolfe F, Michaud K, Pincus T: Preliminary evaluation of a visual analog function scale for use in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1261-6.
55. Horta-Baas G, Perez Bolde-Hernandez A, Hernandez-Cabrera MF, Vergara-Sanchez I, Romero-Figueroa MDS: Evaluation of the activity of rheumatoid arthritis in clinical practice. Agreement between self-rated clinimetric evaluation and clinical evaluation with activity indexes: DAS28, CDAI and SDAI. *Med Clin (Barc)* 2017; 149: 293-299. 10.1016/j.medcli.2017.02.025
56. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-81. 10.1002/art.27584
57. Bruce B, Fries JF: The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 20. 10.1186/1477-7525-1-20
58. Morio B, Fardet A, Legrand P, Lecerf JM: Involvement of dietary saturated fats, from all sources or of dairy origin only, in insulin resistance and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2016; 74: 33-47. 10.1093/nutrit/nuv043

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Désirée Chantal Schaumburg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Häufigeres Auftreten depressiver und ängstlicher Symptome bei Früharthritid-Patienten im Vergleich zu Daten der Normalbevölkerung - Higher frequency of depressive and anxious symptoms in patients attending an early arthritis clinic compared to data of the general population“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, 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

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation:

Publikation 1: Désirée Freier¹, Matthias Englbrecht², Vera Höhne-Zimmer¹, Jacqueline Detert^{1*}, Gerd-Rüdiger Burmester^{1*} (*gleichberechtigte Seniorautorenschaft), *Höhere Prävalenz von depressiven und ängstlichen Symptomen bei Früharthritids-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung*, Zeitschrift für Rheumatologie, 2018 (online)

Beitrag im Einzelnen:

- Mitarbeit bei der Ideenfindung des Promotionsthemas durch vorherige Modularbeit im Rahmen des Moduls „Wissenschaftliches Arbeiten“ (Modul 23, Modellstudiengang)
- Umfassende Literaturrecherche zur geplanten Promotionsarbeit
- Selbstständige Erarbeitung eines Projektplans zur hier vorliegenden Publikation (Stand der Wissenschaft, Ein- und Ausschlusskriterien, geplante statistische Auswertungen, Fragestellungen und Outcomes.)
- Mitarbeit an einer Datenbankabfrage (Access-Datenbank) zusammen mit Frau Höhne-Zimmer zur Identifizierung der einzuschließenden Patienten
- Eigenständige Beschaffung aller Patientenakten der einzuschließenden Patienten aus dem Archiv der Charité Universitätsmedizin Berlin
- Vollständige „Second-Look“ Überprüfung, der von studentischen Hilfskräften und RFA eingegebenen Daten in der Access-Datenbank.
- Fehlerausbesserung und Eingabe fehlender Daten der Patienten in die Access-Datenbank durch die Promovendin.
- Erstellung einer Excel- und SPSS-Datenmatrix und Aufbereitung der Daten
- Eigenständige deskriptive Auswertung aller Daten
- Entwicklung eines multiplen Regressionsmodells zusammen mit Dr. M. Englbrecht
- Eigenständige Erstellung aller in der Publikation und Dissertation vorhanden Abbildungen, sowie Tabellen
- Alleinige Ausarbeitung der Publikationsniederschrift. Anschließende Beratung und Kritik durch die Ko-Autoren

- Eigenständige Einreichung der Publikation bei Fachzeitschriften inkl. Registrierung, Letter to the Editor und Anpassung der Journalanforderungen an das Manuskript
- Bearbeitung des Manuskripts im Anschluss an den Peer-Review Prozess der Zeitschrift für Rheumatologie. Beratung durch die Ko-Autoren.

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: "RHEUMATOLOGY" Selected Category Scheme: WoS
 Gesamtanzahl: 31 Journale

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|---|-------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | Nature Reviews Rheumatology | 6,584 | 15.661 | 0.022310 |
| 2 | ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES | 41,994 | 12.350 | 0.081020 |
| 3 | Arthritis & Rheumatology | 8,188 | 7.871 | 0.039000 |
| 4 | OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE | 15,911 | 5.454 | 0.026630 |
| 5 | RHEUMATOLOGY | 18,744 | 5.245 | 0.033810 |
| 6 | SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM | 5,478 | 4.356 | 0.011310 |
| 7 | CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY | 4,529 | 4.277 | 0.009370 |
| 8 | ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY | 15,259 | 4.269 | 0.030790 |
| 9 | ARTHRITIS CARE & RESEARCH | 15,360 | 4.149 | 0.030190 |
| 10 | RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA | 2,155 | 3.522 | 0.004160 |
| 11 | JOURNAL OF RHEUMATOLOGY | 22,832 | 3.470 | 0.024930 |
| 12 | Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease | 608 | 3.450 | 0.001880 |
| 13 | JOINT BONE SPINE | 3,427 | 3.304 | 0.006300 |
| 14 | CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY | 8,090 | 3.201 | 0.012620 |
| 15 | BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY | 3,388 | 3.198 | 0.005530 |
| 16 | Current Rheumatology Reports | 2,425 | 3.079 | 0.006010 |
| 17 | SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY | 3,223 | 3.021 | 0.004440 |
| 18 | LUPUS | 7,199 | 2.969 | 0.011200 |
| 19 | Pediatric Rheumatology | 953 | 2.543 | 0.003060 |
| 20 | International Journal of Rheumatic Diseases | 1,825 | 2.423 | 0.005020 |
| 21 | CLINICAL RHEUMATOLOGY | 7,141 | 2.141 | 0.012530 |

| Rank | Full Journal Title | Total Cites | Journal Impact Factor | Eigenfactor Score |
|------|--|-------------|-----------------------|-------------------|
| 22 | BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS | 8,804 | 1.998 | 0.020980 |
| 23 | JCR-JOURNAL OF CLINICAL RHEUMATOLOGY | 1,661 | 1.974 | 0.002630 |
| 24 | Modern Rheumatology | 2,660 | 1.955 | 0.006400 |
| 25 | RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL | 5,979 | 1.952 | 0.012400 |
| 26 | Revista Brasileira De Reumatologia | 859 | 1.350 | 0.001540 |
| 27 | Acta Reumatologica Portuguesa | 413 | 1.105 | 0.000640 |
| 28 | ZEITSCHRIFT FUR RHEUMATOLOGIE | 699 | 0.697 | 0.000900 |
| 29 | Archives of Rheumatology | 47 | 0.208 | 0.000130 |
| 30 | AKTUELLE RHEUMATOLOGIE | 49 | 0.094 | 0.000040 |
| 31 | JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL PAIN | 310 | 0.000 | 0.000240 |

Copyright © 2018 Clarivate Analytics

*Höhere Prävalenz von depressiven
und ängstlichen Symptomen bei
Früharthritispatienten im Vergleich zur
Normalbevölkerung*

**D. Freier, M. Englbrecht, V. Höhne-
Zimmer, J. Detert & G.-R. Burmester**

Zeitschrift für Rheumatologie

ISSN 0340-1855

Z Rheumatol

DOI 10.1007/s00393-018-0571-x



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Z Rheumatol
<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0571-x>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

Redaktion
 U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
 U. Lange, Bad Nauheim



Zusatzmaterial online

Zusätzliche Informationen sind in der
 Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.1007/s00393-018-0571-x>)
 enthalten.

Bei Patienten mit etablierter rheumatoider Arthritis (RA) ist die Depression eine der häufigsten Komorbiditäten [10, 26]. In der COMORA-Studie war die Depression mit einer Prävalenz von 15 % sogar die häufigste Komorbidität neben Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus oder Osteoporose [10]. Eine Metaanalyse aus 72 Studien ermittelte ebenfalls eine Prävalenz von 16,1 %, wobei diese stark vom Messinstrument abhing und variierte [26]. Covic und Kollegen fanden bei der Testung der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) gegen die Depression and Anxiety Scale (DASS) ebenfalls eine hohe Prävalenz ängstlicher und depressiver Symptome, wobei die Zahlen für die Komponente Angst nicht unmittelbar vergleichbar waren [7]. Es wurden in diesen Studien häufig ausschließlich Fragebögen angewandt, ohne die klinische Diagnose Depression oder Angststörung klinisch zu validieren. Ähnliche Prävalenzen zeigen sich auch bei anderen chronischen Erkrankungen, wie z. B. der COPD, wo diese zwischen 10 % und 42 % in einer Metaanalyse liegt [39]. Häufig Verwendung

Die Autoren J. Detert und G.-R. Burmester teilen sich die Senior-Autorenschaft.

Published online: 03 December 2018

D. Freier¹ · M. Englbrecht² · V. Höhne-Zimmer¹ · J. Detert¹ · G.-R. Burmester¹

¹Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

²Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) und Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Höhere Prävalenz von depressiven und ängstlichen Symptomen bei Früharthritispatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung

fanden in Studien die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), der Patient Health Questionnaire (PHQ-9) oder der Becks Depression Inventory (BDI-II). Im Jahr 2017 verglich eine Validierungsstudie bei etablierter RA die Ergebnisse verschiedener Depressionsfragebögen (u. a. PHQ-9, BDI-II) miteinander, wobei für den „Patient Health Questionnaire“ (PHQ-9), einen der validiertesten Fragebögen, eine standardisierte Folgeempfehlung vorliegt [12, 21]. Ein hoher Schweregrad der RA und ein höheres Alter sind Prädiktoren für Depressionen bei RA-Patienten [14]. Darüber hinaus wurde der späte Beginn der RA als starker Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression nach einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit im Vergleich zu gesunden Kontrollen identifiziert [11].

Depressionen scheinen durch die RA maßgeblich gefördert zu werden, wobei viele Faktoren wie Schmerzen, erlernte Hilflosigkeit, unangepasste Bewältigungsstrategien und ein Verlust der körperlichen und sozialen Funktionsfähigkeit eine Rolle spielen [28]. Verschiedene Studien zeigten höhere Schmerzlevels und unangemessene Bewältigungsstrategien (z. B. Katastrophierung) bei etablierter RA (mittlere Krankheitsdauer von 8 Jahren), wenn Patienten eine aktuelle Depression oder eine Depression in der Vorgeschichte aufwiesen [6, 20]. Depressionen und Ängste sind mit einer höheren Krankheitsaktivität und einer geringeren körperlichen Funktionsfähigkeit ver-

bunden [4, 27, 28]. Darüber hinaus gibt es vermehrte Risiken für Herzinfarkte [29] chronische Gefäßerkrankungen [23] und eine erhöhte Mortalitätsrate [3]. Eine im Jahr 2017 publizierte Studie fand eine signifikant erhöhte Depressionsrate bei Patienten mit einer inadäquaten Krankheitskontrolle (DAS28 > 3,2) [36]. In einem deutschen Patientenkollektiv wurden bei Patienten mit einer etablierten RA vermehrt depressive Symptome detektiert. Zusammenhänge gibt es hier zu erhöhten Schmerzlevels, einer längeren Krankheitsdauer, dem weiblichen Geschlecht und einem hohen Alter. Patienten mit depressiver Symptomatik hatten einen signifikant höheren Schmerzmittelbedarf [19]. Van t'Land und Kollegen fanden ein höheres Risiko für die Entwicklung einer psychiatrischen Störung bei RA-Patienten, jedoch war das Risiko für die Entwicklung der RA nicht erhöht, wenn die Patienten eine lebenslange psychiatrische Störung hatten [37]. Psychiatrische Störungen und rheumatologisch-muskuloskeletale Erkrankungen (RME) haben Schnittstellen in der Pathophysiologie. Neuroendokrinoimmunologische Veränderungen in der HPA-Achse (hypothalamisch-pituitär-adrenale Achse) können physische und psychische Veränderungen verursachen und umgekehrt [15, 22, 34, 35]. Dies lässt vermuten, dass evtl. auch bereits in der frühen Phase der rheumatischen Erkrankung depressive oder ängstliche Symptome vorhanden sein könnten, welche den

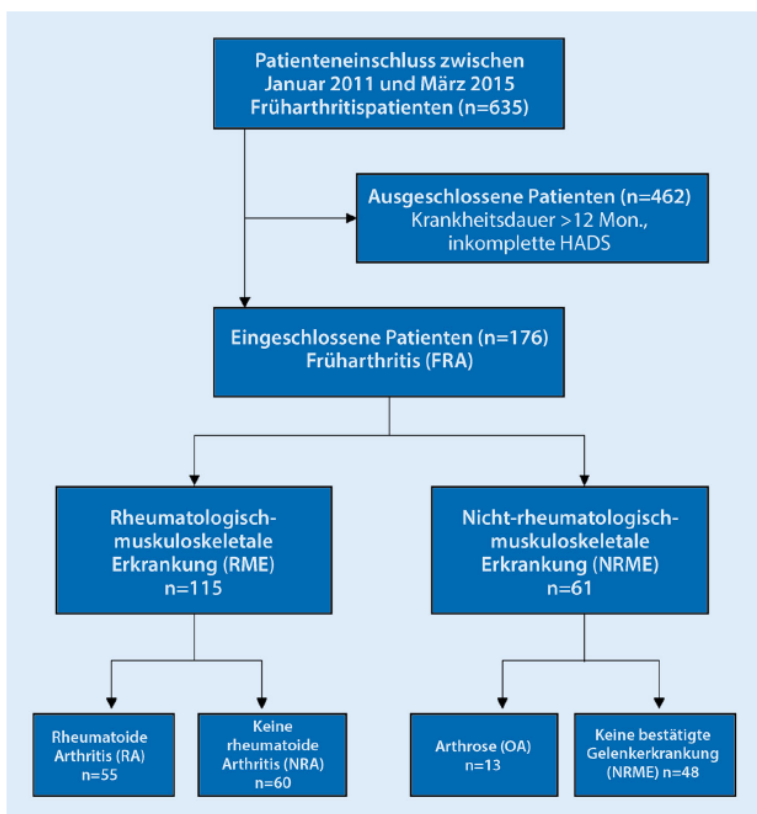


Abb. 1 ▲ Einschlussprozess und retrospektive Gruppenzuordnung der Früharthritispatienten

weiteren Krankheitsprozess möglicherweise beeinflussen.

Derzeit gibt es nur wenige Studien, die die Prävalenz von Depressionen und Ängsten in einem frühen Stadium der Erkrankung untersuchen. Eine der ersten Studien im Jahr 2010 identifizierte depressive Symptome bei Patienten mit früher RA als Prädiktor für die Schmerzintensität [30]. Eine andere Studie fand verschiedene psychosoziale Probleme bei 46% der neu diagnostizierten RA-Patienten [13]. Es wurden jedoch bisher keine klaren Vorgehensweisen über das psychologische Screening und die Behandlung von Patienten mit einer frühen oder etablierten RA veröffentlicht [33]. Der innovative Aspekt dieser retrospektiv monozentrischen Querschnittstudie ist die Untersuchung der Symptome von Depressionen und Angst in einer Stichprobe von Patienten mit frühen Gelenkbeschwerden bei ihrem ersten Arztkontakt, um den Einfluss einer

chronifizierten Erkrankung (definiert durch die Krankheitsdauer >12 Monate) zu vermeiden. Eine weitere Besonderheit ist, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung ihre endgültige Diagnose noch nicht kannten, da diese erst im weiteren Verlauf durch Laboruntersuchungen und weitere Diagnostik konkretisiert wurde. Hauptziel dieser Arbeit war die Ermittlung der Prävalenz depressiver und ängstlicher Symptome in einem Früharthritiskollektiv (FRA-Kollektiv) im Vergleich zu normativen Daten aus der deutschen Bevölkerung. Zusätzlich sollte überprüft werden, ob Patienten mit der retrospektiv zugeordneten Diagnose „entzündliche Gelenkerkrankung“ eine höhere Prävalenz aufweisen als Patienten ohne entzündliche Gelenkerkrankung. Darüber hinaus werden mögliche Zusammenhänge von Routinemaßen (Laborwerte, „patient reported outcomes“) mit Symptomen der Depression und Angst untersucht.

Methoden

Patientenkollektiv

Die Daten wurden im Rahmen der ambulanten Früharthritisprechstunde (FRA-Sprechstunde) der Abteilung für Rheumatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von Januar 2011 bis März 2015 erhoben. Nach ärztlicher Anamnese und entsprechender Untersuchung sowie weiterer Labor- und bildgebender Diagnostik wurden die Patienten retrospektiv in 2 Gruppen eingeteilt, abhängig davon, ob sie eine bestätigte entzündliche Gelenkerkrankung hatten oder nicht. Die **Abb. 1** zeigt die retrospektive Zuordnung von Patienten zu entsprechenden Diagnosegruppen nach endgültiger Diagnosestellung. Die Projektdurchführung und -bewertung erfolgte im Einklang mit den deutschen Ethikvorschriften in Krankenhäusern und geltenden Datenschutzbestimmungen (Berliner Gesetz zur neuen Krankenhausverordnung, 2011). Daher war keine gesonderte Zustimmung der Ethikkommission erforderlich. Diese Beobachtungsstudie wurde beim Deutschen Register klinischer Studien registriert (Registrierungsnummer: DRKS00011303, URL <http://www.drks.de/DRKS00011303>).

Untersuchungen und klinische Parameter

Folgende Routineparameter wurden in die Erstuntersuchung einbezogen: Körperliche Untersuchung mit Parametern zur Bestimmung des Disease Activity Score (DAS28_{BSG}) für RA-Patienten, welcher die Anzahl schmerzhafter Gelenke (TJC) und die Anzahl geschwollener Gelenke (SJC) sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit beinhaltet. Weitere untersuchte Parameter waren Rheumafaktoren (RF IgM, U/ml), anticitrullinierte Proteinantikörper (ACPA, U/ml), Morgensteifigkeit (MS, min) und die deutsche Version des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI, Punkte) [5]. Die Patienten wurden anhand einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 (VAS, mm) auf ihre globale Krankheitsaktivität untersucht

Höhere Prävalenz von depressiven und ängstlichen Symptomen bei Früharthritispatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung

Zusammenfassung

Hintergrund. Zahlreiche Studien und Registerdaten belegen, dass die Depression, häufig verbunden mit Angststörungen, bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) sehr häufig zu finden ist. Inwiefern diese psychiatrischen Erkrankungen in einem sehr frühen Erkrankungsstadium bereits relevant sind, ist aktuell noch unzureichend untersucht. **Methodik.** 176 Patienten mit frühen Gelenksymptomen (<1 Jahr) beantworteten in einer Früharthritissprechstunde (FRA-Sprechstunde) die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) zur Ermittlung der Prävalenz depressiver und ängstlicher Symptome. Die Ergebnisse wurden mit Daten der deutschen Allgemeinbevölkerung sowie zwischen den Diagnosegruppen verglichen. **Ergebnisse.** Mit 47,7% war die Prävalenz des globalen Distress bei FRA-Patienten fast

doppelt so hoch wie bei der entsprechenden Vergleichsgruppe aus der Allgemeinbevölkerung. Dies bestätigte sich auch für depressive und ängstliche Symptome. FRA-Patienten ohne endgültigen Nachweis einer muskuloskeletal entzündlich-rheumatischen Erkrankung (RME) zeigten nahezu die gleiche Punktprävalenz wie Patienten mit gesicherter RME. In der multiplen logistischen Regression war der Health Assessment Questionnaire (HAQ) positiv mit dem globalen Distress assoziiert (OR 3,63), während die visuelle Analogskala für die globale Krankheitsaktivität (VAS) positiv mit Symptomen der Depression assoziiert war (OR 1,03). Weibliche FRA-Patienten (OR 5,45) scheinen eine höhere Wahrscheinlichkeit für entsprechende Symptome zu haben, während Patienten

über 60 Jahre weniger ängstlich als jüngere Patienten zu sein scheinen (OR 0,11).

Fazit. Die hohe Prävalenz depressiver und ängstlicher Symptome im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung ist eine Herausforderung für Rheumatologen, Orthopäden und Allgemeinärzte, v. a. hinsichtlich der Differenzierung möglicher psychosomatischer Komponenten bei nichtentzündlichen Gelenksbeschwerden. Unsere Ergebnisse legen nahe, psychische Probleme bei Rheumapatienten so früh wie möglich zu evaluieren, da diese bereits von Beginn an großen Einfluss auf das Schmerzempfinden und die körperliche Funktionalität haben können.

Schlüsselwörter

Schmerz · HADS · Komorbiditäten · Stress · Rheumatoide Arthritis

Higher prevalence of depressive and anxiety symptoms in early arthritis patients in comparison to the normal population

Abstract

Background. Many studies and registry data confirm that depression, often associated with anxiety disorders is very often found in patients with rheumatoid arthritis (RA). To what extent these psychiatric disorders are already relevant at a very early stage of the disease, has currently not been adequately investigated.

Methods. In this study 176 patients with early joint symptoms (<1 year) were surveyed in an early arthritis consultation (EAC). The hospital anxiety and depression scale (HADS) was completed by the patients to examine the prevalence of depressive and anxiety symptoms. The results were compared to normative data of the general German population and between the diagnosis groups.

Results. With 47.7% the prevalence of global distress for EA patients was almost twice as high compared to the corresponding group from the general population. This was also confirmed for depressive and anxiety symptoms. The EA patients without confirmed evidence of musculoskeletal inflammatory rheumatic disease (RD) showed nearly the same point prevalence as patients with confirmed RD. In multiple logistic regression the health assessment questionnaire (HAQ) was positively associated with global distress (odds ratio, OR 3.63) while the visual analogue scale (VAS) for global disease activity was positively associated with symptoms of depression (OR 1.03). Female EA patients (OR 5.45) appear to have a higher probability for experiencing corresponding symptoms, whereas patients over 60 years old appear to

have less anxiety than younger patients (OR 0.11).

Conclusion. The high prevalence of symptoms of depression and anxiety in EA patients compared to the general population is a challenge for rheumatologists, orthopedists and general practitioners, particularly with respect to the differentiation of possible psychosomatic components in noninflammatory joint complaints. The results suggest that screening for psychiatric problems in patients with rheumatism should be evaluated as soon as possible as these can have a great impact on the perception of pain and physical functional status from the very beginning.

Keywords

HADS · Depression · Early arthritis · Anxiety · Pain · Stress

[38]. Zusätzlich wurden die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (EULAR/ACR-Score) für RA bei allen Patienten verwendet [1].

Psychologische Untersuchung

Die HADS ist ein Selbstbewertungsinstrument, das für Patienten mit primär somatischen Problemen entwickelt wurde. Dieser wurde im Rahmen der Früharthritissprechstunde zum Screening ausgewählt, da er sowohl ängstliche als auch

depressive Symptome abfragt und dabei die letzten 2 Wochen der Patientenvorgeschichte widerspiegelt. Der HADS wurde bereits während des Erstbesuchs in der FRA-Sprechstunde ausgefüllt, was bedeutet, dass die endgültige rheumatologische Krankheitsdiagnose keinem der Patienten zu diesem Zeitpunkt bekannt

Tab. 1 Baseline-Charakteristika

| Variable | Gruppe | | | |
|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| | FRA n = 176 MW ± SD | RME n = 115 MW ± SD | NRME n = 61 MW ± SD | Normal- bevölkerung n = 4410 MW ± SD |
| <i>Demografie</i> | | | | |
| Alter, Jahre | 50,4 ± 16,1 | 49,7 ± 16,8 | 52,0 ± 14,9 | 50,3 ± 17,2 |
| Weiblich, n (%) | 122 (69,3) | 77 (67,0) | 45 (73,8) | 2481 (56,2) |
| Krankheitsdauer, Monate | 4,2 ± 3,4 | 4,1 ± 3,0 | 4,4 ± 3,0 | – |
| <i>HADS mittlere Scores</i> | | | | |
| HADS-DI | 12,6 ± 7,8 | 12,7 ± 7,5 | 12,5 ± 8,2 | – |
| ♀ | 13,1 ± 7,9 | 13,1 ± 7,4 | 13,2 ± 8,4 | 9,7 ± 6,9 |
| ♂ | 11,5 ± 7,2 | 11,8 ± 7,2 | 11,0 ± 7,5 | 9,2 ± 6,7 |
| HADS-D | 6,0 ± 4,4 | 6,2 ± 4,2 | 5,6 ± 4,6 | – |
| ♀ | 6,1 ± 4,5 | 6,2 ± 4,3 | 5,8 ± 4,9 | 4,7 ± 3,9 |
| ♂ | 5,9 ± 3,9 | 6,2 ± 4,0 | 5,1 ± 3,9 | 4,8 ± 4,0 |
| HADS-A | 6,6 ± 4,1 | 6,4 ± 4,0 | 6,9 ± 4,3 | – |
| ♀ | 7,1 ± 4,2 | 6,8 ± 4,1 | 7,4 ± 4,3 | 5,2 ± 3,7 |
| ♂ | 5,7 ± 3,8 | 5,6 ± 3,7 | 5,8 ± 4,0 | 4,4 ± 3,3 |
| <i>Routineoutcomes</i> | | | | |
| TJC, Anzahl | 6,0 ± 9,0 | 6,3 ± 8,5 | 5,2 ± 9,1 | – |
| SJC, Anzahl | 2,0 ± 4,0 | 3,2 ± 4,7 | 0,7 ± 1,5 | – |
| MS, min | 62,0 ± 60,3 | 71,9 ± 66,6 | 41,2 ± 36,8 | – |
| VAS, mm | 44,0 ± 44,0 | 42,6 ± 32,3 | 40,3 ± 25,7 | – |
| CRP, mg/l | 47,5 ± 221,8 | 65,1 ± 264,4 | 7,4 ± 12,2 | – |
| ESR, mm/h (1. Stunde) | 26,6 ± 23,1 | 31,6 ± 24,9 | 17,9 ± 16,7 | – |
| RF IgM, U/ml | 55,6 ± 149,7 | 74,0 ± 175,0 | 12,2 ± 24,1 | – |
| ACPA, U/ml | 120,2 ± 282,1 | 161,7 ± 321,3 | 9,2 ± 5,7 | – |
| <i>Aktivitätsscores</i> | | | | |
| DAS2 _{BSG} | 3,3 ± 1,2 | 3,5 ± 1,2 | 2,7 ± 0,9 | – |
| HAQ-DI | 0,7 ± 0,7 | 0,8 ± 0,7 | 0,6 ± 0,7 | – |

ACPA anticitrullinierte Protein-Antikörper, *CRP* C-reaktives Protein, *DAS2_{BSG}score* Disease Activity Score für 28 „joints“ mit BSG, *BSG* Blutsenkungsgeschwindigkeit, *EULAR/ACR score* European League against Rheumatism/American College of Rheumatology Score für RA, *HADS-A* Hospital Anxiety and Depression Scale-Angst, *HADS-D* Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression, *HADS-DI* Hospital Anxiety and Depression Scale-Distress, *HAQ-DI score* Health Assessment Questionnaire-Disability Index, deutsche Version, *MS* Morgensteifigkeit, *RME* muskuloskeletale rheumatische Erkrankung, *NIMRD* Nicht-MRD, *SD* Standardabweichung, *RA* rheumatoide Arthritis, *RF-IgM* Rheumafaktor IgM, RF IgM, *TJC* „tender joint count“ für 68 Gelenke, *SJC* „swollen joint count“ für 66 Gelenke, *VAS* visuelle Analogskala für die globale Krankheitsaktivität von 0–100 mm, *U* Units

p-Werte stellen die Gruppenvergleiche zwischen RME- und NRME-Patienten dar

war. Der Fragebogen ist in 2 Subskalen unterteilt, die die Symptome von Angst (HADS-A) und Depressionen (HADS-D) aus 7 Items für jede Entität bewerten, die alle auf einer 4-Punkte-Skala beantwortet werden. Die HADS-Items reichen von 0 bis 3, wobei die Gesamtpunktzahl von 0 bis 21 für jede Subskala reicht, was zu einer maximalen Punktzahl von 42

führt, die den gesamten psychologischen Status, den sog. Distress, widerspiegelt. Um Symptome von Angst und Depressionen von klinischer Relevanz zu identifizieren, haben wir Cut-off-Werte verwendet, die in klinischen Interviews validiert wurden [17, 40]. Es ergab sich eine gute Validität von 0,80. In dieser Studie war der Cut-off-Wert für Depres-

sion und Angst ≥ 11 Punkte, die einen „wahrscheinlichen Fall“ von Angst oder Depression darstellen. Der Grenzwert für einen positiven Befund des globalen Distress (HADS-DI) lag bei ≥ 13 Punkten [17]. Für den Vergleich von FRA-Patienten mit der Allgemeinbevölkerung (Tab. 1; Abb. 3) wurden normative Daten verwendet, die die HADS-Werte in der Allgemeinbevölkerung unterteilt nach Alter und Geschlecht darstellen ($n = 4410$, $\sigma^2 = 1929$, $\varphi = 2481$) [18]. Es handelte sich hierbei um einen repräsentativen Querschnitt der deutschen Bevölkerung mittels einer landesweiten Befragung in Privathaushalten.

Stichprobengröße

Um erwartete Unterschiede (z. B. HAQ-DI) zwischen Patienten mit oder ohne depressive Symptome zu ermitteln, wurde eine minimale Stichprobengröße von 80 Patienten pro Gruppe mit einer Teststärke von 80 % gewählt (entspricht β -Fehlerwahrscheinlichkeit von 20 %), da ein unabhängiger Stichprobentest mit einer α -Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 % und einer gemeinsamen Standardabweichung (SD) von 1,03 erwartet wurde [2, 9, 13]. In diese Studie wurden 176 Patienten aufgenommen.

Statistik

Die deskriptiven Statistiken wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests zur Prüfung auf Normalverteilung analysiert. Obwohl die HADS-Daten nicht der Normalverteilung zugrunde liegen, werden die Baselinecharakteristika als Mittelwerte und deren Standardabweichung (SD) dargestellt. Für statistische Analysen wurden nichtparametrische Tests verwendet. Kategorische Variablen wurden mithilfe von χ^2 -Tests zwischen FRA-Patienten und der allgemeinen Bevölkerung verglichen. Zur Analyse relevanter Prädiktoren berechneten wir eine multiple logistische Regression, bei der die Prädiktoren für jedes HADS-Ergebnis (d. h. Distress, Depression und Angst) in die entsprechende abhängige Variable mit den vordefinierten Cut-offs einbezogen wurden. Die Auswahl der unabhängigen Variablen in

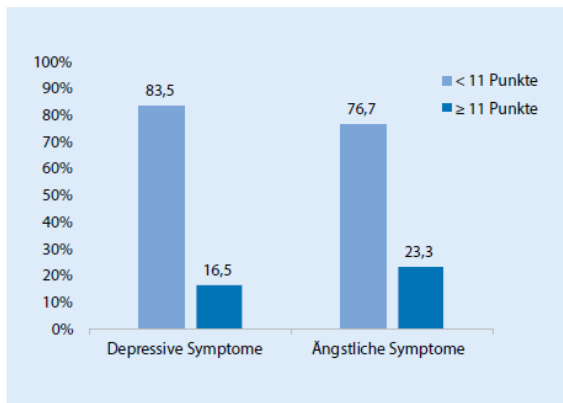


Abb. 2 ▲ Prävalenz depressiver und ängstlicher Symptome bei Früharthritispatienten

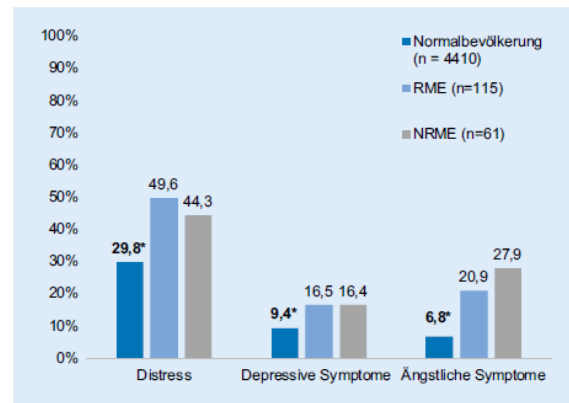


Abb. 3 ▲ Prävalenz des allgemeinen Distress, depressiver und ängstlicher Symptome der Früharthritispatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung (mit Sternchen gekennzeichnete Werte signifikant niedriger als in der FRA-Kohorte)

jedem Regressionsmodell war wie folgt: Geschlecht, Alter (18 bis 60 Jahre vs. >60 Jahre), Krankheitsdauer, Diagnose von RME vs. nicht-muskuloskeletal entzündlich-rheumatische Erkrankung (NRME), TJC68, SJC66, CRP (normal vs. erhöht), HAQ-DI, VAS (globale Krankheitsaktivität). Alle p -Werte von <0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Statistische Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics© Version 23 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Baselinecharakteristika

Alle Baselinecharakteristika der Patientengruppen sind in **Tab. 1** zusammengefasst. In der Gruppe der NRME hatten 21 % eine Arthrose (OA, $n = 13$), während 79 % zum Zeitpunkt der Diagnose keine bestätigte entzündliche Gelenkerkrankung aufwiesen ($n = 48$). 38 % ($n = 21$) der klassifizierten RA-Patienten hatten eine sehr frühe RA (VERA) mit einer Krankheitsdauer von weniger als 3 Monaten. Die Gruppe der nicht-rheumatoiden Arthritis (NRA) umfasste Patienten mit Spondyloarthritis (43 %), undifferenzierter Arthritis (32 %), anderen rheumatischen Erkrankungen (25 %; z. B. Bindegewbserkrankungen und Vaskulitis) und Patienten mit ACPA-positiver Arthralgie ($n = 7$). Die Gruppen waren hinsichtlich des mittleren

Alters, der Krankheitsdauer und der Geschlechtsverteilung homogen. Alle Patienten zeigten eine geringe funktionelle Einschränkung (HAQ-DI < 1) und eine mittlere globale Krankheitsaktivität (VAS) von durchschnittlich 40 mm.

Prävalenz von Depressionen und Ängsten im Vergleich zu Referenzdaten der deutschen allgemeinen Bevölkerung

Die **Abb. 2** zeigt die Prävalenz depressiver und ängstlicher Symptome der FRA-Patienten. Die Prävalenz des globalen Distress (≥ 13 Punkte) betrug 47 %. 49 % der RME-Patienten und 44 % der NRME-Patienten zeigten ein erhöhtes Distress-Level. Die Prävalenzraten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Diagnosegruppen RME und NRME und auch nicht zwischen den Krankheitsgruppen RA, NRA und NRME.

Im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung zeigten FRA-Patienten eine höhere Punktprävalenz des globalen Distress (47,7 % vs. 29,8 %, $p < 0,001$), depressiver (16,5 % vs. 9,4 %, $p < 0,005$) und ängstlicher Symptome (23,3 % vs. 6,8 %, $p < 0,001$), was in **Abb. 3** dargestellt ist. Für jede FRA-Krankheitsgruppe wurde eine höhere Prävalenz von Distress und Angstsymptomen verglichen mit HADS-Daten im Vergleich zur entsprechenden Geschlechtergrup-

pe der Allgemeinbevölkerung gesehen ($p < 0,05$, Supplementtabelle).

In der entsprechenden Normalbevölkerung zeigten weibliche Patienten eine höhere Prävalenz ängstlicher Symptome ($p < 0,001$) sowie für Distress ($p = 0,02$). Dieses wurde für ängstliche Symptome ($p = 0,03$) bei FRA-Patienten ebenfalls beobachtet. Die FRA-Patienten wurden zusätzlich in 3 Altersgruppen eingeteilt (≤ 40 , 41 bis 60 und >60 Jahre). Dies wurde auch in der Allgemeinbevölkerung untersucht, wo Depressionen einen starken Zusammenhang mit zunehmendem Alter zeigten. In der FRA-Gruppe konnten wir bei Patienten im Alter von 40 bis 60 Jahren einen höheren mittleren Angstwert im Vergleich zu Patienten im Alter von >60 Jahren feststellen (HADS-A MW: 7,4 vs. 5,5; $p = 0,01$).

Der Zusammenhang zwischen Routinemessungen und HADS-Schweregrad

Die festgelegten Cut-off-Werte des HADS wurden verwendet, um Patienten mit und ohne Distress und ängstlicher sowie depressiver Symptomatik zu identifizieren. In einem univariaten Testsetting wurden die entsprechenden Gruppen hinsichtlich der Symptombdauer, der patientenberichteten Krankheitsaktivität bzw. Funktionseinschränkung (VAS Global Health, HAQ-DI) und der klinisch/laborchemischen Parameter für

Tab. 2 Multiple logistische Regression für die HADS-Ergebnisse Distress, Depression, Angst

| HADS Distress ≥ 13 Punkte | Wald χ^2 | p-Wert | OR | 95%-KI für OR |
|---------------------------------------|---------------|--------|------|---------------|
| Geschlecht (männlich vs. weiblich) | 0,50 | 0,48 | 1,38 | 0,57–3,31 |
| Alter (18 bis 60 Jahre vs. >60 Jahre) | 2,55 | 0,11 | 0,45 | 0,17–1,20 |
| Symptombdauer (Monate) | 0,57 | 0,45 | 1,05 | 0,92–1,20 |
| Diagnosegruppe (RME) | 0,32 | 0,57 | 1,31 | 0,52–3,25 |
| TJC-68 (Anzahl) | 0,06 | 0,81 | 1,01 | 0,95–1,07 |
| SJC-66 (Anzahl) | 1,70 | 0,19 | 0,92 | 0,82–1,04 |
| CRP (normal vs. erhöht) | 0,07 | 0,79 | 1,12 | 0,48–2,61 |
| HAQ-DI Score | 10,61 | <0,01 | 3,63 | 1,67–7,89 |
| VAS-globale Krankheitsaktivität (mm) | 2,49 | 0,12 | 1,01 | 1,01–1,03 |
| Intercept | 6,73 | 0,01 | 0,13 | – |
| HADS Depression ≥ 11 Punkte | Wald χ^2 | p-Wert | OR | 95%-KI für OR |
| Geschlecht (männlich vs. weiblich) | 1,84 | 0,18 | 2,40 | 0,68–8,55 |
| Alter (18 bis 60 Jahre vs. >60 Jahre) | 2,64 | 0,10 | 0,30 | 0,07–1,28 |
| Symptombdauer (Monate) | 0,00 | 0,95 | 1,01 | 0,84–1,20 |
| Diagnosegruppe (RME) | 2,94 | 0,09 | 0,37 | 0,12–1,15 |
| TJC-68 (Anzahl) | 0,22 | 0,64 | 0,99 | 0,94–1,04 |
| SJC-66 (Anzahl) | 0,08 | 0,78 | 0,98 | 0,86–1,12 |
| CRP (normal vs. erhöht) | 1,61 | 0,20 | 2,14 | 0,66–6,92 |
| HAQ-DI Score | 3,28 | 0,07 | 2,52 | 0,93–6,84 |
| VAS-globale Krankheitsaktivität (mm) | 7,88 | 0,01* | 1,03 | 1,01–1,05 |
| Intercept | 14,01 | 0,00 | 0,02 | – |
| HADS Angst ≥ 11 Punkte | Wald χ^2 | p-Wert | OR | 95%-KI für OR |
| Geschlecht (männlich vs. weiblich) | 5,33 | 0,02* | 5,45 | 1,29–23,03 |
| Alter (18 bis 60 Jahre vs. >60 Jahre) | 5,96 | 0,02* | 0,11 | 0,02–0,64 |
| Symptombdauer (Monate) | 0,01 | 0,93 | 0,99 | 0,84–1,78 |
| Diagnosegruppe (RME) | 1,31 | 0,25 | 0,52 | 0,17–1,59 |
| TJC-68 (Anzahl) | 2,40 | 0,12 | 1,08 | 0,98–1,18 |
| SJC-66 (Anzahl) | 2,40 | 0,12 | 0,88 | 0,75–1,03 |
| CRP (normal vs. erhöht) | 0,95 | 0,33 | 1,72 | 0,58–5,15 |
| HAQ-DI Score | 1,60 | 0,21 | 1,87 | 0,71–4,96 |
| VAS-globale Krankheitsaktivität (mm) | 3,28 | 0,07 | 1,02 | 1,00–1,04 |
| Intercept | 11,30 | 0,00 | 0,03 | – |

CRP C-reaktives Protein, DAS28BSG score Disease Activity Score für 28 Gelenke mit BSG, HAQ-DI Score Health Assessment Questionnaire-Disability Index, deutsche Version, KI Konfidenzintervall 95 %, RME muskuloskeletal entzündlich rheumatische Erkrankung, mm Millimeter, OR Odds Ratio, TJC „tender joint count“ für 68 Gelenke, SJC „swollen joint count“ für 66 Gelenke, VAS visuelle Analogskala für globale Krankheitsaktivität von 0–100 mm

*Signifikant für $p < 0,05$; für nominale Variablen galt die erste Kategorie die Referenzkategorie

Entzündung (z. B. TJC, SJC, CRP) verglichen, um die potenziell relevanten Merkmale für ein logistisches Regressionsmodell zu identifizieren (Tab. 2). In der univariaten Analyse zeigten FRA-Patienten mit erhöhten Distress- und Depressionswerten signifikant höhere VAS-Werte für die globale Krankheitsaktivität und HAQ-DI-Werte. Darüber

hinaus hatten FRA-Patienten, die unter globalem Distress und Angst litten, im Vergleich zu Patienten ohne Distress und Angst höhere Mittelwerte für schmerzhaftes Gelenke. In weiteren Berechnungen zeigten FRA-Patienten mit erhöhten CRP-Werten (>5 mg/l) höhere mittlere Depressionsscores (HADS-D-Mittel: 7,0 vs. 5,5, $p = 0,04$). In der mul-

tiplen logistischen Regression war der HAQ-DI positiv mit globalem Distress assoziiert (OR 3,63, $p < 0,01$), während die VAS für globale Krankheitsaktivität positiv mit Symptomen der Depression assoziiert war (OR 1,03, $p = 0,01$). Angesichts der ängstlichen Symptome hatten weibliche Patienten (OR 5,45, $p = 0,02$) eine höhere Wahrscheinlichkeit, entsprechende Symptome zu erfahren, während Patienten über 60 Jahre weniger ängstlich waren als Patienten zwischen 18 und 60 Jahren (OR 0,11, $p = 0,02$).

Diskussion

Das Ziel dieser Studie war die Ermittlung der Prävalenz depressiver und ängstlicher Symptome in einer Früharthritiskohorte im Vergleich zu normativen Daten aus der deutschen Bevölkerung. Eine Besonderheit war, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Fragebogenbeantwortung ihre endgültige Diagnose nicht kannten. Dahingehend wurde überprüft, ob Patienten mit der retrospektiv zugeordneten Diagnose „Entzündliche Gelenkerkrankung“ eine höhere Prävalenz aufwiesen als Patienten ohne entzündliche Gelenkerkrankung. Zudem wurden Zusammenhänge von Routinemesswerten (Laborwerte, „patient reported outcomes“) mit Symptomen einer Depression oder Angsterkrankung untersucht.

Mit einer Prävalenz von 47,7 % war der globale Distress bei FRA-Patienten fast doppelt so hoch verglichen mit Normdaten aus der deutschen Bevölkerung. Bei depressiven Symptomen war die Prävalenz etwa doppelt so hoch (16,5 % vs. 9,4 %) und bei Angstsymptomen sogar 3-mal höher (23,3 % vs. 6,8 %). Gravfels et al. fanden vergleichbare Ergebnisse für Patienten, bei denen kürzlich eine rheumatoide Arthritis diagnostiziert wurde, wobei die Prävalenz hier auf dem gleichen Niveau zu liegen scheint wie bei RA-Patienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von 10 Jahren [13]. Wider Erwarten zeigten alle Patienten unserer Untersuchung nahezu die gleiche Prävalenz von erhöhten HADS-Werten in Bezug auf Depressionssymptome, Angstzustände oder globalen Distress – unabhängig davon, ob retrospektiv eine entzündliche Gelenkerkrankung diagnostiziert wurde oder

nicht. Dementsprechend scheint die kognitive Belastung der Patienten durch eine entzündliche oder auch nichtentzündliche Gelenkschmerzsymptomatik hinsichtlich des Auftretens von depressiven und ängstlichen Symptomen vergleichbar zu sein. Mögliche Erklärungen für dieses Ergebnis sind die verschiedenen Gründe, die zu kognitiven Zuständen von Depressionen und Angst führen. Da die meisten dieser Gründe für einen FRA-Termin sehr ähnlich sind (z. B. Schmerzen, körperliche Einschränkungen, Beeinträchtigung der gesundheitlichen Lebensqualität, Stresssituationen im Privat- und Berufsleben usw.), ist dieser Befund durchaus nachvollziehbar. Derzeit gibt es keine Literatur über Gelenkschmerzen als Folge einer psychosomatischen Erkrankung, aber diese Tatsache sollte als weitere mögliche Erklärung für die hohe Prävalenz in der NRME-Gruppe diskutiert werden. Hierbei ist anzumerken, dass kein Patient aus der Gruppe der NRME die Diagnose Fibromyalgie aufwies, welche ebenfalls eine Erklärung für hohe Prävalenzen an depressiven Symptomen in der NRME-Gruppe hätte darstellen können. Insbesondere deshalb unterstreichen unsere Ergebnisse die hohe Relevanz für ein Screening bezüglich Angst-erkrankungen und Depression möglichst am Beginn einer rheumatologischen Erkrankung sowie auch in deren weiterem Verlauf. Dies wird durch die Ergebnisse von Matcham und Kollegen untermauert: RA-Patienten mit anhaltenden depressiven oder ängstlichen Symptomen hatten eine reduziertes Odds Ratio für eine Krankheitsremission und eine um 50 % verringerte Prednisolon-Ansprechrate [25]. Da alle FRA-Patienten an Gelenkschmerzen unterschiedlicher Ursache litten, scheint es keine Rolle zu spielen, ob Schmerzen als häufige Ursache von Depressionen oder Angstzuständen durch eine Entzündungsreaktion verursacht wurden oder nicht. Eine kürzlich veröffentlichte Studie mit weiblichen RA-Patienten zeigte ebenfalls keine höheren Entzündungsparameter, wenn die Patientinnen depressiv waren [24].

Die Ergebnisse einer Metaanalyse bei Patienten einer etablierten RA zeigten jedoch im Vergleich zu Patienten mit einer Arthrose und gesunden Probanden eine

höhere Depressions- und Angstrate [8]. Möglicherweise verfestigen sich depressive Muster bei RA-Patienten aufgrund des hohen Leidensdrucks und sind bei Patienten mit vorübergehenden Gelenksbeschwerden oder Arthrosen eher als reaktive depressive Episoden zu finden. Es sind weitere Studien mit Follow-up-Untersuchungen notwendig, um diese Fragen weiter zu untersuchen.

Die Ergebnisse aus den multiplen Regressionsmodellen suggerieren ebenfalls, dass die Diagnose einer entzündlichen Gelenkerkrankung eher eine untergeordnete Rolle für den Zusammenhang mit ängstlichen oder depressiven Symptomen zu haben scheint, zumindest für die Erhebung der Punktprävalenz vor Diagnosestellung. Vielmehr waren es die sog. „patient reported outcomes“ (PROs) und die demografischen Merkmale, welche mit Symptomen von Distress, Depressionen oder Angst verbunden waren, wobei diese sich nicht übergreifend glichen:

Die Höhe des HAQ-DI war positiv mit der Ausprägung des globalen Distress verbunden, während die VAS für globale Krankheitsaktivität positiv mit Symptomen der Depression assoziiert war. Dies bestätigen auch Autoren vorangegangener Studien, die das Verhältnis von PROs zu Depressionen untersuchten [11, 20]. Außerdem treten bei weiblichen Patienten und Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren häufiger Angstsymptome auf. Dementsprechend wären Patienten mit dem höchsten Risiko für klinisch relevante Angstsymptome Frauen zwischen 18 und 60 Jahren, was z. B. eine Kombination von demografischen Merkmalen ist, die viele RA-Patienten aufweisen. Wir gehen davon aus, dass Angstsymptome in dieser Gruppe, aufgrund der sozialen Rolle in den westlichen Ländern, die häufig durch die erschwerte Vereinbarkeit von Familie, Beruf und individuellen Bedürfnissen gekennzeichnet ist, gehäuft auftreten. Dies könnte sich möglicherweise auch in muskuloskeletalen Symptomen niederschlagen. Gerade in der Phase einer frühen Gelenkerkrankung haben sich die Bewältigungsstrategien möglicherweise noch nicht an diese neue Herausforderung angepasst oder sind aufgrund der kurzen Zeitspanne, die

seit Beginn der Symptome verstrichen ist, fehlangepasst.

Die deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von FRA-Patienten enthält bereits Empfehlungen zur psychosozialen Unterstützung (Abschn. 6.5) [31]. Es gibt jedoch kein standardisiertes Verfahren für die medizinische Routinepraxis. Augenscheinlich ist neben dem körperlichen Wohlbefinden das Ansprechen auf emotionale Probleme noch keine gängige Routine in der rheumatologischen Arzt-Patienten-Interaktion. Nach bisheriger Literatur fragten nur 21 % der Ärzte nach dem Vorhandensein depressiver Symptome während der ärztlichen Konsultation [32]. Eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung bestätigte den Mangel an standardisierten Verfahren in der professionellen Versorgung von depressiven RA-Patienten [16].

Limitationen unserer Studie sind zum einen, dass nur ein Messinstrument zur Untersuchung depressiver und ängstlicher Symptome ohne persönliches Interview zur Validierung der Diagnose Depression oder Angst durch das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)- oder das International Statistical Classification of Diseases (ICD-10)-System eingesetzt wurde. Zum anderen wurden Komorbiditäten, wie z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Karzinome oder Diabetes mellitus, die einen möglichen Einfluss auf Depressionen und Angstzustände haben könnten, nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse sind nur bedingt verallgemeinerbar, da es sich um eine monozentrische Studie handelt und ethnische Hintergründe unberücksichtigt blieben.

Zusammenfassend unterstreichen unsere Ergebnisse die Annahme, dass Symptome einer Depression oder Angst-erkrankung bereits beim ersten Arzt-Patienten-Kontakt bei Patienten mit einer kurzen Symptombdauer (mittlere Dauer 4 Monate) gehäuft vorliegen und diese nicht mit klinisch laborchemischen Ergebnissen, sondern entweder mit von Patienten berichteten Krankheitssymptomen (Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus) oder dem Alter und Geschlecht zusammenhängen. Dieser Umstand könnte den Prozess der frü-

hen Diagnosestellung v. a. bei unklaren Arthralgien erschweren, da PROs in vielen Klassifikationskriterien und Indizes teilweise eine bedeutende Rolle spielen (z. B. DAS28). Eine Folgestudie zu Follow-up-Untersuchungen der HADS-Ergebnisse nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung ist bereits in der Rekrutierungsphase.

Fazit für die Praxis

- Bereits bei einem Erstbesuch in der Früharthritissprechstunde liegt die Prävalenz depressiver und ängstlicher Symptome deutlich über den vorhandenen Zahlen aus der Normalbevölkerung.
- Patienten mit nichtentzündlichen Gelenkschmerzen scheinen ebenso häufig von depressiven und ängstlichen Symptomen betroffen wie Patienten mit einer nachgewiesenen Entzündungsreaktion.
- Depressive und ängstliche Symptome weisen einen Zusammenhang zu „patient reported outcomes“ (PROs) wie der globalen Krankheitsaktivität oder dem Funktionsstatus auf.
- Die frühzeitige Erfassung von Symptomen einer Depression oder Angst-erkrankung scheint bereits bei Diagnosestellung sinnvoll und könnte sich möglicherweise positiv auf den Krankheitsprozess auswirken (Folgestudie läuft bereits).

Korrespondenzadresse



D. Freier
Klinik für Rheumatologie
und klinische Immunologie,
Charité – Universitätsmedizin
Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin,
Deutschland
desiree.freier@charite.de

Danksagung. Die Autoren danken allen beteiligten Patienten, Vivien Köhler und Pascal Klaus für die Betreuung der Patienten sowie Tanja Braun und Denise Ducks für die Datenaufbereitung, -erfassung und -reinigung. Darüber hinaus möchten sich die Autoren bei Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack (Abt. Psychiatrie, Charité Berlin) für seine hilfreichen Ideen und Diskussionen über psychosoziale Probleme bei Patienten mit rheumatoider Arthritis recht herzlich bedanken.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Freier, M. Englbrecht, V. Höhne-Zimmer, J. Detert und G.-R. Burmester geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren (Fragebögen wurden im Zuge der Routine Sprechstunde und innerhalb der Versorgungsforschung „Früharthritissprechstunde“ erhoben und retrospektiv ausgewertet).

Literatur

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62:2569–2581
2. Altman DG (1980) Statistics and ethics in medical research: III how large a sample? *Br Med J* 281:1336–1338
3. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F (2005) Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32:1013–1019
4. Benka J, Nagyova I, Rosenberger J et al (2014) Is coping self-efficacy related to psychological distress in early and established rheumatoid arthritis patients? *J Dev Phys Disabil* 26:285–297
5. Bruce B, Fries JF (2003) The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 1:20
6. Conner TS, Tennen H, Zautra AJ, Affleck G, Armeli S, Fifeield J (2006) Coping with rheumatoid arthritis pain in daily life: within-person analyses reveal hidden vulnerability for the formerly depressed. *Pain* 126:198–209
7. Covic T, Cumming SR, Pallant JF, Manolios N, Emery P, Conaghan PG, Tennant A (2012) Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the Hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS). *BMC Psychiatry* 12:6
8. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F (2002) Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 64:52–60
9. Dobkin PL, Filipinski M, Looper K, Schieir O, Baron M, Group MEAR (2008) Identifying target areas of treatment for depressed early inflammatory arthritis patients. *Psychother Psychosom* 77:298–305
10. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J (2014) Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 73:62–68
11. Drosselmeyer J, Jacob L, Rathmann W, Rapp MA, Kostev K (2016) Depression risk in patients with late-onset rheumatoid arthritis in Germany. *Qual Life Res*. <https://doi.org/10.1007/s11136-016-1387-2>
12. Englbrecht M, Alten R, Aringer M, Baerwald CG, Burkhardt H, Eby N, Fließner G, Gauger B, Henkemeier U, Hofmann MW, Kleinert S, Kneitz C, Krueger K, Pohl C, Roske AE, Schett G, Schmalzing M, Tausche AK, Tony HP, Wendler J (2017) Validation of standardized questionnaires evaluating symptoms of depression in rheumatoid arthritis patients: approaches to screening for a frequent yet underrated challenge. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:58–66
13. Gáfvels C, Hägerström M, Nordmark B, Wändell PE (2012) Psychosocial problems among newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 31:521–529
14. Godha D, Shi L, Mavronicolas H (2010) Association between tendency towards depression and severity of rheumatoid arthritis from a national representative sample: the Medical Expenditure Panel Survey. *Curr Med Res Opin* 26:1685–1690
15. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH (2000) The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 25:1–35
16. Heiman E, Kravitz RL, Wise BL (2016) Rheumatologists' approaches to diagnosis and treatment of depression. *J Clin Rheumatol* 22:307–311
17. Herrmann C (1997) International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale—a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 42:17–41
18. Hinz A, Brähler E (2011) Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German population. *J Psychosom Res* 71:74–78
19. Jobski K, Luque Ramos A, Albrecht K, Hoffmann F (2017) Pain, depressive symptoms and medication in German patients with rheumatoid arthritis—results from the linking patient-reported outcomes with claims data for health services research in rheumatology (PROCLAIR) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26:766–774
20. Keefe FJ, Brown GK, Wallston KA, Caldwell DS (1989) Coping with rheumatoid arthritis pain: catastrophizing as a maladaptive strategy. *Pain* 37:51–56
21. Kroenke K, Spitzer RL (2002) The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatr Ann* 35:509–515
22. Liu Y, Ho RC, Mak A (2012) The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 15:183–187
23. Liu YL, Szklo M, Davidson KW, Bathon JM, Giles JT (2015) Differential association of psychosocial comorbidities with subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:1335–1344
24. Low CA, Cunningham AL, Kao AH, Krishnaswami S, Kuller LH, Wasko MC (2009) Association between C-reactive protein and depressive symptoms in women with rheumatoid arthritis. *Biol Psychol* 81:131–134
25. Matcham F, Norton S, Scott DL, Steer S, Hotopf M (2016) Symptoms of depression and anxiety

- predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxf)* 55:268–278
26. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M (2013) The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxf)* 52:2136–2148
 27. Murphy H, Dickens C, Creed F, Bernstein R (1999) Depression, illness perception and coping in rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res* 46:155–164
 28. Rathbun AM, Harrold LR, Reed GW (2015) Temporal effect of depressive symptoms on the longitudinal evolution of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67:765–775
 29. Scherrer JF, Virgo KS, Zeringue A, Bucholz KK, Jacob T, Johnson RG, True WR, Carney RM, Freedland KE, Xian H, Caplan L, McDonald J, Eisen SA (2009) Depression increases risk of incident myocardial infarction among Veterans Administration patients with rheumatoid arthritis. *Gen Hosp Psychiatry* 31:353–359
 30. Schieir O, Thoms BD, Hudson M, Taillefer S, Steele R, Berkson L, Bertrand C, Couture F, Fitzcharles MA, Gagné M, Garfield B, Gutkowski A, Kang H, Kapusta M, Ligier S, Mathieu JP, Ménard H, Mercille S, Starr M, Stein M, Zummer M, Baron M (2009) Symptoms of depression predict the trajectory of pain among patients with early inflammatory arthritis: a path analysis approach to assessing change. *J Rheumatol* 36:231–239
 31. Schneider M, Lelgemann M, Abholz H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche H, Kunz R, Krüger K, Mau K, Specker C, Zellner M (2011) Interdisziplinäre Leitlinie der frühen rheumatoiden Arthritis (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_s3_Management_fruhe_rheumatoide_Arthritis_2011-verlaengert.pdf)
 32. Sleath B, Chewning B, de Vellis BM, Weinberger M, de Vellis RF, Tudor G, Beard A (2008) Communication about depression during rheumatoid arthritis patient visits. *Arthritis Rheum* 59:186–191
 33. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D, Committee TTE (2010) Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 69:631–637
 34. Straub RH, Härle P (2005) Stress, hormones, and neuronal signals in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. The negative impact on chronic inflammation. *Med Klin (Munich)* 100:794–803
 35. Straub RH, Schaible HG, Wahle MS, Schedlowski M, Neeck G, Buttgerit F (2002) Neuro-endocrine immune mechanisms in rheumatic diseases—a congress report. *Z Rheumatol* 61:195–200
 36. Taylor PC, Alten R, Gomez-Reino JJ, Caporali R, Bertin P, Sullivan E, Wood R, Piercy J, Vasilescu R, Spurden D, Alvir J, Tarallo M (2018) Clinical characteristics and patient-reported outcomes in patients with inadequately controlled rheumatoid arthritis despite ongoing treatment. *RMD Open* 4:e615
 37. van 't Land H, Verdurmen J, Ten Have M, van Dorsselaer S, Beekman A, de Graaf R (2010) The association between arthritis and psychiatric disorders; results from a longitudinal population-based study. *J Psychosom Res* 68:187–193
 38. Wolfe F, Michaud K, Pincus T (2005) Preliminary evaluation of a visual analog function scale for use in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32:1261–1266
 39. Yohannes AM, Alexopoulos GS (2014) Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 23:345–349
 40. Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67:361–370

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Veröffentlichungen mit Peer-Review Verfahren

Freier D, Englbrecht M, Höhne-Zimmer V, Detert J, Burmester G-R: Höhere Prävalenz von depressiven und ängstlichen Symptomen bei Früharthritispatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung. Z Rheumatol 2018

Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Jacqueline Detert und meinem Doktorvater Prof. Dr. Burmester für die vertrauensvolle Zusammenarbeit und die stetige Förderung meiner Kompetenzen durch Wissensvermittlung, Anregung zu weiteren Forschungsthemen und Fortbildungen bedanken. Meine rheumatologische Wissenschaftslaufbahn habe ich ihnen zu verdanken. Außerdem danke ich Frau Vera Höhne-Zimmer, Frau Braun und Frau Köhler aus der Studiengruppe INSIDER für die stetigen Hilfestellungen und Anregungen während meines gesamten Promotionsprozesses. Ich danke Frau Prof. Heim und Prof. Dr. Uebelhack für die Ideen und Schulungen von psychologisch/psychiatrischer Seite. Des Weiteren danke ich auch Dr. Englbrecht für die inspirierende und enge Zusammenarbeit an der Publikation. Darüber hinaus möchte ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinen Großeltern danken, die es mir ermöglicht haben, mein Medizinstudium in Regelstudienzeit zu absolvieren und mir stets in jeder Hinsicht eine große Unterstützung waren. Meinem Lebenspartner Maximilian möchte ebenfalls besonders ich danken, dass er bisher jeden meiner Wege mit mir ging und dabei immer ein offenes Ohr für mich hat.