

Aus der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik Berlin

Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Klinische Untersuchung zur Messung der cornealen Biomechanik
bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Melanie Heinke

aus Neudorf bei Neschwitz

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Abstract	6
1 Einleitung, Grundlagen und Zielsetzung	9
1.1 Einleitung	9
1.2 Historische Erläuterung zum Begriff "Rheuma"	10
1.3 Rheumatoide Arthritis (RA).....	11
1.3.1 Epidemiologie.....	11
1.3.2 Ätiologie	12
1.3.3 Histopathogenese	12
1.3.4 Symptomatologie	14
1.3.5 Diagnosestellung.....	16
1.3.6 Labordiagnostik.....	18
1.4 Verlauf und Prognose	19
1.5 Medikamentöse Therapie.....	20
1.6 Hornhaut	20
1.6.1 Funktion der Hornhaut	20
1.6.2 Form und Maße.....	21
1.6.3 Anatomie der Hornhaut.....	21
1.7 Fragestellung	27
2 Versuchsteilnehmer und Methoden	28
2.1 Versuchsplanung	28
2.1.1 Stichprobenumfangsschätzung.....	28
2.1.2 Studiendesign	29
2.1.3 Ethikvotum	29
2.1.4 Patienten- und Probandenevaluation.....	29
2.1.5 Einschlusskriterien	29
2.1.6 Ausschlusskriterien	29
2.1.7 Kontrollgruppe.....	30
2.1.8 Versuchsablauf	30
2.2 Untersuchungsmethoden.....	31

2.2.1	Erweiterte Anamnese bei Patienten mit RA	31
2.2.2	Anamneseerhebung von Diagnose und Krankheitsdauer.....	31
2.2.3	Bestimmung der Krankheitsaktivität (DAS 28).....	32
2.2.4	Erhebung subjektiver Patienteneinschätzung.....	34
2.2.5	Funktionsfragebogen Hannover.....	35
2.2.6	Ermittlung weiterer Parameter	35
2.3	Bestimmung von Refraktion und Visus	36
2.4	Befunderhebung der vorderen und hinteren Augenabschnitte	36
2.5	Messung des Augeninnendrucks nach Goldmann.....	37
2.6	Messung der zentralen Hornhautdicke mit dem Orbscan II.....	38
2.7	Messung der Hornhautendothelzellzahl.....	40
2.8	Messung der Biometrie der Hornhaut mit dem ORA®	41
2.9	Dynamische Konturtonometrie (Pascal®).....	42
2.10	Datenverarbeitung und Statistik	45
3	Ergebnisse	48
3.1	Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe	48
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	48
3.2	Randomisierung des Studienauges	49
3.3	Charakterisierung der Patienten mit RA.....	50
3.4	Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchung.....	54
3.4.1	Ergebnisse der Hornhautdaten	56
3.4.2	Ergebnisse der Augeninnendruckwerte	59
3.4.3	Korrelation nach Spearman	61
3.4.4	Korrelationen der unkorrigierten Werte.....	63
3.4.5	Korrelationen der CH und des CRF	63
3.4.6	Korrelationen der Methoden der Augeninnendruckmessung.....	67
3.5	Korrektur der Messwerte von Einflussfaktoren	71
3.5.1	Korrigierte corneale Hysterese	71
3.5.2	Korrigierter cornealer Resistenzfaktor	72
3.5.3	Korrelation nach Spearman	73
3.5.4	Korrelationen der korrigierten Werte.....	74
3.5.5	Darstellung der Differenz von CH und CRF	79

4	Diskussion	80
4.1	Diskussion der Zielsetzung	80
4.2	Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mit dem ORA	81
4.3	Tageszeitliche Schwankungen.....	81
4.4	Diskussion der Einschlusskriterien.....	82
4.4.1	Diskussion der Charakterisierung der Patienten mit RA	82
4.5	Diskussion der Ausschlusskriterien.....	83
4.6	Diskussion der Untersuchungsergebnisse.....	84
4.6.1	Corneale Hysterese und cornealer Resistenzfaktor.....	84
4.6.2	Zentrale Hornhautdicke, corneale Hysterese und Resistenzfaktor	87
4.6.3	Endothelzelldicke	89
4.6.4	Dynamische Konturtonometrie	91
4.6.5	Goldmann-Appplanationstonometrie und corneal kompensierter IOP	93
4.6.6	Goldmann-verwandter IOP gemessen mit dem ORA	94
4.6.7	Einflussfaktoren.....	95
4.6.8	Einfluss der Hornhautdicke und des intraokularen Druckes	95
4.6.9	Einfluss des Alters.....	97
4.7	Klinische Relevanz.....	98
5	Zusammenfassung.....	100
6	Literatur	103
7	Anhang.....	115

- Danksagung
- Lebenslauf
- Liste der Publikationen
- Eidesstattliche Erklärung

Abkürzungsverzeichnis

CH	- Corneale Hysterese
CRF	- Cornealer Resistenzfaktor
CCT	- Hornhautdicke, central corneal thickness
DAS 28	- Disease Activity Score 28
DCT	- Dynamische Konturtonometrie
IL	- Interleukin
IOP _{cc}	- Hornhautunabhängiger intraokularer Druck, corneal kompensierter intraokularer Druck
IOP _G	- Intraokularer Druck vergleichbar mit dem Goldmann- Applanationsdruck
K	- Kontrollen
LC	- Lamina cribrosa
MAA	- Mittlere absolute Abweichung
MAX	- Maximum
MIN	- Minimum
MW	- Mittelwert
N	- Anzahl
NRS	- Numerische Rating-Skala
OPA	- Okuläre Pulsamplitude
ORA	- Ocular Response Analyzer [®]
PEX	- Pseudoexfoliation
RA	- Rheumatoide Arthritis
SW	- Spannweite
SJC	- Swollen joint counts
STABW	- Standardabweichung
TJC	- Tender joint counts
UÄF	- Ultraschalläquivalenzfaktor

Abstract

Klinische Untersuchung zur Messung der cornealen Biomechanik bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Hintergrund: Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische, primär entzündliche Autoimmunerkrankung des Bindegewebes, die mit einer charakteristischen polyartikulären Inflammation einhergeht. Wichtige okuläre Manifestationen sind eine Skleritis, Episkleritis, Keratitis und eine Keratokonjunktivitis sicca. Besonders häufig treten okuläre Manifestationen bei langer Krankheitsdauer und positivem Rheumafaktor auf. In der Untersuchung galt es zu prüfen, ob Patienten mit einer durchschnittlich seit 10 Jahren bestehenden Krankheitsdauer im Rahmen von Kollagenumbauprozessen Veränderungen der Biomechanik der Hornhaut und deren Auswirkung auf verschiedene Messmethoden des Augeninnendrucks aufzeigen. Gestützt wurde die Hypothese durch den hohen Anteil an Kollagen der Hornhaut als Bestandteil des Bindegewebes.

Methoden: Einbezogen wurden 38 Patienten mit RA (w:m 31:7, Mittelwert des Alters 58 Jahre) sowie eine Kontrollgruppe (K) von 41 Personen (w:m 31:10, Mittelwert des Alters 55 Jahre). Neben der Anamnese erfolgte die Messung der zentralen Hornhautdicke (CCT), der cornealen Hysterese (CH), des cornealen Resistenzfaktors (CRF), der Endothelzelldicke sowie verschiedene Methoden der Augeninnendruckmessung (IOP).

Ergebnisse: Bezüglich der ophthalmologischen Parameter wie Visus, sphärisches Äquivalent und die cup-disc-ratio des Sehnervenkopfes ergab sich kein signifikanter Unterschied, so dass von einer ophthalmologisch vergleichbaren Studienpopulation ausgegangen werden konnte. Die Untersuchungen der CCT, der CH, des CRF sowie der Endothelzelldicke ergaben ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen (Mittelwert± Standardabweichung: CCT RA 584, 95± 37,44 µm, K 571,80± 38,49 µm; CH RA 11,74± 1,35 mmHg, K 11,32± 1,46 mmHg; CRF RA 11,41± 1,68 mmHg, K 10,80± 1,37 mmHg). Der IOP war jederzeit im Normbereich. Mit dem Pascal®-System,

welches den IOP hornhautunabhängig errechnet, wurden die höchsten Augeninnendruckwerte gemessen.

Schlussfolgerung: Trotz lang bestehender Krankheitsdauer konnten bei Patienten mit RA im Vergleich zum Kontrollkollektiv keine statistisch signifikanten Veränderungen im Rahmen der Biomechanik der Hornhaut nachgewiesen werden. Die Mittelwerte der deskriptiven Statistik zeigen jedoch höhere Werte der CH, des CRFs sowie der CCT in der Gruppe der Patienten mit RA. Die Differenz der bezüglich Hornhautdicke und Augeninnendruck korrigierten Werte von CH und CRF ($CH_{\text{korr}} - CRF_{\text{korr}}$) zeigt jedoch statistisch signifikant niedrigere Werte in der Patientengruppe. Die Hornhaut bei Patienten mit RA scheint damit fester durch eine Änderung des Gehalts an extrazellulärer Matrix zu sein.

Clinical study to measure the corneal biomechanics in patients with rheumatoid arthritis

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, primary inflammatory autoimmune connective tissue disease accompanied by a characteristic polyarticular inflammation. In most of the cases, more than 3 joints are affected. The disease is characterized by synovial hyperplasia and progredient joint destruction. The typical joint affection of RA presents as infiltration of the synovial membrane with macrophages, B- and T-cells, which develops into a chronic synovialitis and attacks cartilage and bone structures. An ocular involvement is typical for a long disease duration of rheumatoid arthritis (RA) especially with a positive verification of rheumatoid factor. Typical ocular manifestations of RA are keratokonjunctivitis sicca, keratitis, episcleritis and scleritis. Because of a similar collagen structure in cartilage and cornea we performed the study to investigate whether patients suffering from RA exhibit changes in corneal biomechanics as a result of collagen reformation processes.

Material and methods: 79 patients were included into the evaluation, with 38 patients suffering from RA (f:m = 31:7, average of age±standard deviation 57,47±5,04 years) and 41 persons (f:m = 31:10, 55,24±3,39 years) forming a control group. Inclusion criteria for the first group were RA of a duration of 10 years and

more, because corneal remodeling needs 2-3 years. For selection of patients the classification criteria for RA according to the American College of Rheumatology (ACR) were applied. Besides the anamnesis following clinical examinations were performed: Visual acuity, slit lamp microscopy, Goldmann applanation tonometry, assessment of the central corneal thickness with Orbscan II as well as measurement of the biomechanical characteristics of the cornea with the Ocular Response Analyzer (ORA).

Results: Concerning the corrected visual acuity, the spherical equivalent, the cup-disc-ratio and Goldmann applanation pressure there was no statistical difference between the two groups for the probability of error of $p \leq 0,05$. In addition no statistical significant difference of the corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) were found between the two tested groups (mean \pm standard deviation, CH: RA $11,74 \pm 1,35$ mmHg; control group (C) $11,32 \pm 1,46$ mmHg; CRF: RA $11,41 \pm 1,68$ mmHg, C $10,80 \pm 1,37$ mmHg).

Conclusion: Disregarding long duration of the disease (≥ 10 years), no corneal changes accompanying inflammatory processes and collagenosis could be found in the rheumatic group. However, the difference of the corneal thickness and intraocular pressure corrected values of CH and CRF ($CH_{\text{korr}} - CRF_{\text{korr}}$) shows statistically significant lower values in the patient group. The cornea in patients with RA seems to be fixed by a change in the content of extracellular matrix.

1 Einleitung, Grundlagen und Zielsetzung

1.1 Einleitung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische, primär entzündliche Autoimmunerkrankung des Bindegewebes, die mit einer charakteristischen polyartikulären Inflammation einhergeht. Meist sind mehr als 3 Gelenke betroffen. Gekennzeichnet ist die Erkrankung durch eine synoviale Hyperplasie und progrediente Gelenksdestruktion. Wichtige okuläre Ausprägungen einer RA sind die Keratokonjunktivitis sicca, Keratitis, Episkleritis und Skleritis. Weitere Manifestationen sind retinale Vaskulitiden und Iridozyklitiden. Bis zu 25% der Patienten mit RA haben eine okuläre Beteiligung [1]. Häufiger treten okuläre Beteiligungen bei langer Krankheitsdauer und positivem Rheumafaktor auf. In ca. 2% der Fälle kommt es zu einer primären Beteiligung der Hornhaut. Ausgelöst durch eine immunkomplexbedingte okklusive Vaskulitis mit Infiltration lymphozytärer Zellen kommt es zu einer peripheren Keratokonjunktivitis. Im Verlauf führt die Freisetzung lysosomaler Enzyme im Randbereich zu einer umschriebenen cornealen Ausdünnung, was zur Ausprägung eines Hornhautulkus, selten mit Perforation, führen kann [2].

Der Ocular Response Analyzer (ORA) der Firma Reichert Ophthalmic Instruments (Depew, New York, USA) untersucht in vivo und nicht invasiv die biomechanischen Parameter der Hornhaut. Die reproduzierbaren Ergebnisse werden mit Hilfe eines dynamischen bidirektionalen Applanationsprozesses erreicht. Durch die Verformungseigenschaften der Hornhaut werden verschiedene Parameter durch das Gerät generiert. Zum einen gibt es einen Wert für die viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut, die corneale Hysterese (CH). Durch weitere Analyse von Applanations- und Druckkurven wird ein weiteres Kriterium, der corneale Resistenzfaktor (CRF), errechnet. Da es sich bei der RA um eine progressive Veränderung des Bindegewebes handelt, galt es in der durchgeführten Untersuchung zu prüfen, ob Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis Veränderungen der Biomechanik der Hornhaut aufzeigen. Diese Hypothese wird gestützt durch den hohen Anteil an Kollagen der Hornhaut als ein Bestandteil des Bindegewebes. Um die biomechanischen Eigenschaften im klinischen Alltag anzuwenden, müssen Studien vorausgehen, die die gemessenen Parameter

untersuchen und bestimmen. Bevölkerungsstudien sind erforderlich, um Normwerte und Abweichungen bei bestimmten Erkrankungen zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit entstand in Kooperation mit der Abteilung Innere Medizin II mit dem Schwerpunkt Rheumatologie und der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik Berlin.

1.2 Historische Erläuterung zum Begriff „Rheuma“

Der Begriff „Rheuma“ wird bereits in den Schriften von Hippokrates von Kos (460-377 v. Chr.) erwähnt. Das der Erkrankung gleichzusetzende Wort „Katarrhos“ kann mit „Fluss“, „Herabfluss“ und „Strom“ übersetzt werden. Damit sollte der ziehende Schmerz beschrieben werden [3]. Auch Hippokrates und Galen beschäftigten sich mit dieser komplexen und heterogenen Erkrankung. Erstmals unterschieden wurde Rheuma ohne Gelenkbeteiligung, Arthritiden ohne Rötung und ein „Rheuma“ durch überhitztes Blut, welches durch Beteiligung von Bändern und Gelenken starke Schmerzen verursacht, durch Alexander von Tralles (525-605 n. Chr.) [3]. Der Basler Arzt Felix Platter teilte in seinem Buch „Praxeos medicae“ 1603 Schmerzen bei der rheumatoiden Erkrankung in Schmerzen der Knochen, Weichteile und Gelenke ein [51]. Als erster gebrauchte Guillaume de Baillou 1642 den Begriff „Rheumatismus“ und bezeichnete die Erkrankung als Allgemeinerkrankung des menschlichen Stütz- und Bewegungsapparates in seinem Buch „Liber de Rheumatismo et pleuritide dorsale“ [51]. Erst im 19. Jahrhundert beschäftigte man sich mit der weiteren Differenzierung der heterogenen Erkrankung. Eine Reihe von Erfahrungen stammen von Virchow, Charcot, Meyer, Rokitansky und Weichselbaum [3]. Von Landré-Beauvais wurde eine Krankheit vorgestellt, die der heutigen Form der chronischen Polyarthritis entspricht. Im Rahmen seiner Dissertation benannte der diese als „Goutte asthénique primitive“ [3]. Weitere Beschreibungen folgten von Brodie und Charcot. Der Begriff „rheumatoid arthritis“ wurde erstmals 1876 durch Sir Garrot verwendet [3]. Auf der Suche nach auslösenden Faktoren begann die Suche im 20. Jahrhundert nach einem virusartigen auslösenden Agens. Ebenfalls bestand die Theorie „Rheuma“ sei eine hyperergische Reaktion sensibilisierter Organismen. Im Jahre 1940 entdeckte Waaler den Rheumafaktor, im Jahre 1948 Rose [51]. Es entstand die weitere Theorie der Autoimmunerkrankung [3]. Durch die Entdeckung des Rheumafaktors wurde von Rose und Ragan ein Rheumafaktor-Nachweisverfahren entwickelt, welches auf der Agglutination sensibilisierter

Schafserythrozyten beruht [51]. Die heterogene Gruppe der rheumatischen Erkrankungen wurde im Jahre 1978 von der World Health Organization (WHO, Weltgesundheitsorganisation) definiert als „Erkrankungen des Bindegewebes und schmerzhafte Störungen des Bewegungsapparates, die sämtlich potentiell zur Ausbildung chronischer Symptome führen können“ [5].

1.3 Rheumatoide Arthritis (RA)

Die Rheumatoide Arthritis (RA), auch chronische Polyarthritits oder progredient-chronische Polyarthritits genannt, ist eine primär-entzündliche Autoimmunerkrankung der Synovialmembran, Sehnenscheiden und Bursae, begleitet von charakteristischer polyartikulärer Inflammation (Arthritis in 3 oder mehr Gelenken). Im Krankheitsverlauf kommt es zur Entwicklung von synovialer Hyperplasie und erosiv-destruktiven Gelenkveränderungen [6]. Weiterhin liegen allgemeine Krankheitssymptome vor, und es kann zu extraartikulären und systemischen Manifestationen kommen, die alle Organsysteme einbeziehen.

1.3.1 Epidemiologie

Weltweit beträgt die Prävalenz der RA 1%. Die jährliche Inzidenz in den mittel- und nordeuropäischen Ländern liegt bei 30/100.000 Einwohner [7]. Verschiedene Studien in Nordamerika und Nordeuropa zeigen eine Prävalenz von 0,5-1,1%, wogegen in Südeuropa eine niedrigere Prävalenz von 0,3-0,7% angegeben wird. Die Inzidenz und Prävalenz zeigt Unterschiede bezüglich der geografischen Gebiete und ethnischer Zugehörigkeit. Die Prävalenz in Entwicklungsländern ist niedriger als die in Nordamerika und Nordeuropa. Weiterhin weisen die Pima Indianer eine hohe Prävalenz für eine RA auf, wohingegen in ländlichen afrikanischen Gebieten die Prävalenz sehr gering ausgeprägt ist. Frauen erkranken 2-4-mal häufiger als Männer. Das typische Manifestationsalter liegt im vierten Lebensjahrzehnt. Genetische Faktoren steigern das relative Risiko an einer RA zu erkranken: Patienten mit einem erstgradigen Verwandten mit RA haben in 3% einen leichten bis mittelschweren Krankheitsverlauf, bei schwerer Erkrankung steigt die Zahl auf 15%. Die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit RA ist höher im Vergleich zur Normalpopulation. Die Lebenserwartung sinkt um 3-10 Jahre [8].

1.3.2 Ätiologie

Derzeit sind die Ursachen einer RA weitgehend ungeklärt. Erklärungsansätze sind derzeit eine infektiöse Genese sowie eine genetische Prädisposition. Risikofaktoren für die Manifestation der RA stellen die genetische Disposition, hormonelle und umweltbedingte Einflussfaktoren, die ethnische Zugehörigkeit sowie das Rauchen dar.

Genetische Faktoren sind bis zu 50-60% für die Entwicklung einer RA verantwortlich. Vor allem Genen des Histokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility complex) kommt eine besondere Rolle zu. In allen Studien derzeit ist das HLA-DRB1 Gen am häufigsten mit RA assoziiert [9]. Insgesamt 3 Allele des HLA-DR4-Moleküls (human leucozyte antigen, HLA-DRB1*0401, *0404, *0408) besitzen in ihrem variablen Abschnitt eine identische DNA-Sequenz („shared epitope“) [5,10]. Besitzen Patienten 2 dieser Allele, kommt es zu einem aggressiveren Krankheitsverlauf.

Die Suszeptibilität für eine RA infektiöser Genese bleibt Theorie, die auf dem Einfluss des Mikroorganismus auf die Entwicklung einer RA in Individuen beruht, die die genetischen Voraussetzungen für die Entwicklung einer RA tragen [8]. Erhöhte Titer vom Epstein-Barr-Virus (EBV) Antigen wurden im Serum von Patienten mit RA gefunden. Weiterhin konnte EBV-RNA in B-Zellen des Synovialgewebes identifiziert werden [11].

Durch die erhöhte Inzidenz der Frauen ist der hormonelle Einfluss auf die Ausprägung der RA möglich. Bei Männern mit RA wird über niedrige Testosteronspiegel berichtet [12]. Schwangerschaft kann zu Remissionen führen. Weiterhin kann durch eine Hormonersatztherapie das Risiko einer RA bei Frauen, die das HLA-DRB1*01 und *04 Allel tragen, reduziert werden [13].

Weitere Einflussfaktoren sind Rauchen, ethnische Herkunft sowie Umweltfaktoren und Lebensstil.

1.3.3 Histopathogenese

Der morphologische Befund bei der RA ist eine Synovialitis, eine verdickte und von Entzündungszellen infiltrierte Gelenkhaut. Durch Zellmigration und Mesenchymaktivierung kommt es zur Pannusbildung, der die Knorpel- und Knochenstrukturen im Gelenkspalt angreift und somit die Chronifizierung und Gelenkszerstörung unterhält. Die typischen klinischen Symptome sind die klassischen Entzündungszeichen wie Dolor, Tumor und Functio laesa. In einem

gesunden Gelenk besteht die Synovia, welche die innere Oberfläche der Gelenkkapsel auskleidet, aus 2 Deckzellschichten: Makrophagen-ähnlichen Synoviozyten Typ A und den Fibroblasten-ähnlichen Synoviozyten Typ B. Im Rahmen der chronischen Entzündung kommt es zur Hyperplasie der Zellen, die Synovia ist dabei vielschichtig. In der Synovialmembran der RA kommt es zur Infiltration von T-Zellen, die perivaskulären Infiltrate bestehen überwiegend aus Monozyten, B- und T-Zellen. Zusätzlich zeigt sich eine intensive Vaskularisation. Die hyperplastische Synovia wird auch als Pannus bezeichnet (Abbildung 1). Die Pannozysten sezernieren katabole Enzyme (Metalloproteinasen). Weiterhin entwickeln die Pannozysten eine Autonomie, sie unterstehen nicht mehr dem spezifischen Immunsystem. Die Folge des invasiv-destruktiven Wachstumsmusters ist der Knochensubstanzverlust (radiologisch: Usur). Die Aktivierung von Chondrozyten des hyalinen Knorpels führt zur Hemmung der Kollagen- und Proteoglykansynthese und einer Zunahme der Metalloproteinasen. Die Aktivierung von nahe gelegenen Osteoklasten führt zum Knochenabbau und einer lokalen Osteoporose [14].

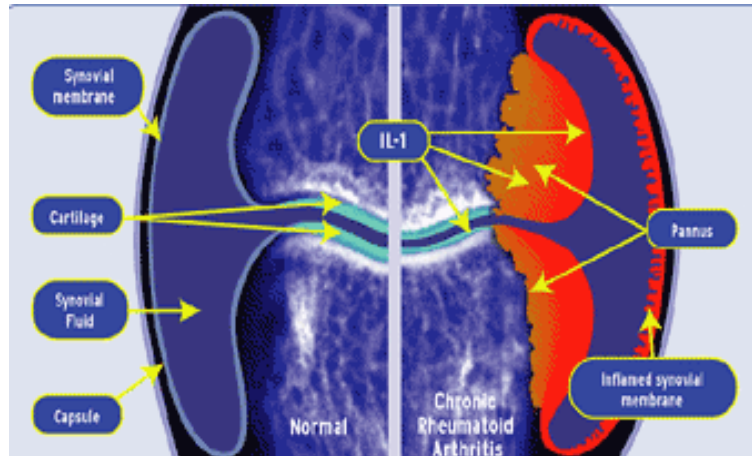


Abbildung 1: Darstellung eines gesunden Gelenkspalts links und eines pathologisch veränderten Verlaufs bei rheumatischer Gelenkerkrankung rechts [6]

CD4⁺-Zellen sind ein wichtiger Bestandteil bei der Entwicklung der Entzündungsvorgänge. Eine Hypothese beschreibt, dass ein bislang unbekanntes Antigen, z.B. exogenes virales Antigen oder ein endogenes arthrogenes Antigen, mit einem Tropismus für Gelenke über den Blutweg in die Synovialis gelangt und dort durch Antigen-präsentierende Zellen (APC) den CD4⁺-T-Zellen durch MHC-Klasse II Moleküle präsentiert wird [15,16]. Als Folge dieser Interaktion sezernieren aktivierte

CD4⁺-Zellen Interferon- γ (IFN- γ), was die Stimulation von Monozyten/ Makrophagen anregt. Diese werden zur Zytokinproduktion angeregt und sezernieren dabei Interleukin-1, Interleukin-6 (IL-1, IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α). Es entsteht eine lokale Entzündungsreaktion und Gefäßdestruktion. IL-1, IL-6 und TNF- α sind Schlüsselenzyme als Trigger von potenten proinflammatorischen Wirkungen. TNF- α und IL-1 stimulieren die Synovialzellen, Fibroblasten, Osteoklasten und Endothelzellen. Synovialständige Zellen der Gelenkkapsel setzen weitere Enzyme und Zytokine frei, die eine autoimmune Entzündungskaskade initiieren und zur Chronifizierung des Entzündungsprozesses führen [14,16].

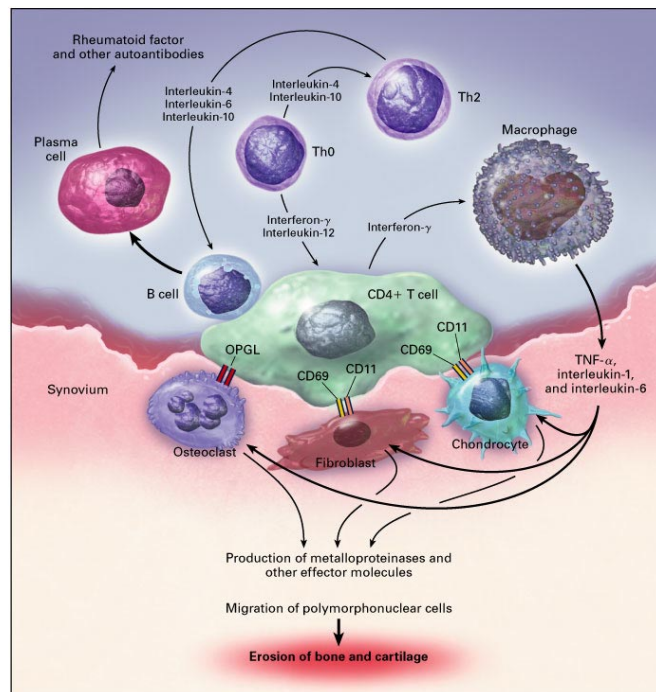


Abbildung 2: Entzündungskaskade und zentrale Rolle der CD4⁺-Zelle [15]

1.3.4 Symptomatologie

Typische Beschwerden zu Krankheitsbeginn sind die zunehmende schmerzhafteste Gelenksteifigkeit vor allem am Morgen („Morgensteifigkeit“) und Schwellungen der Gelenke. Allgemeinsymptome wie Leistungseinbruch, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und subfebrile Temperaturen treten begleitend auf. Im weiteren Verlauf kommt es typischerweise zur symmetrischen Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit der Hand-, der proximalen Interphalangeal- und Metacarpophalangealgelenke, die auf eine Synovialitis zurückzuführen sind. Synchron oder im Verlauf kann ebenfalls die

untere Extremität von der Gelenkentzündung betroffen sein. Am häufigsten betroffen sind hier das Knie, das Sprunggelenk, das Metatarsophalangeal- und die proximalen Interphalangealgelenke der Zehen. Bei 20% erscheint die Krankheit akut [5]. Einbezogen werden können ebenfalls die großen Gelenke der oberen Extremität sowie das Kiefergelenk. Bei Befall der Wirbelsäule ist eine typische Prädilektionsstelle der Zervikalarthrititis der atlanto-axiale Gelenkbereich mit Gefahr der Dislokation und der Rückenmarkskompression.

Im Frühstadium zeigt sich eine teigige Schwellung der betroffenen Gelenke sowie Funktionsverluste (Faustschluss, Griffstärke), die sich im weiteren Verlauf durch eine Ulnardeviation der Finger, eine Schwanenhals- (überstreckte proximale Interphalangeal- und gebeugte distale Interphalangealgelenke) oder Knopflochdeformität (gebeugte proximale Interphalangeal- und überstreckte distale Interphalangealgelenke) der Finger verstärkt. Auch die untere Extremität kann durch Abweichung der Zehen nach lateral und kranial (Krallen- und Hammerzehen) betroffen sein. Rupturen der Sehnen sind häufig. Bei den Flexorensehnen kommt es zum Verlust der aktiven Flexion und durch die Synoviitis kann eine Nervenkompression mit Karpaltunnelsyndrom folgen. Bei allen Gelenken können die zugehörigen Schleimbeutel als Bursitiden klinisch in Erscheinung treten. Am Kniegelenk führt eine Ergussbildung zur Ausformung einer Baker-Zyste.

Ein typisches Merkmal für die extraartikuläre Manifestation der RA ist die Ausbildung von Rheumaknoten bei 20% der Patienten. Sie entstehen vorzugsweise an druckexponierten Stellen wie Ellenbogen, Fingern und Füßen. Im fortgeschrittenen Stadium können ebenfalls innere Organe wie Pleura und Meningen betroffen sein [5]. Rheumaknoten zeigen in der histologischen Untersuchung zentral eine fibrinoide Nekrose aus zahlreichen Kerntrümmern, Kollagenfaserfragmenten und Fibrinausscheidungen. Der dreischichtige Aufbau gliedert sich weiterhin in mehrschichtig, palisadenförmig angeordnete Epitheloidzellen und in der Peripherie in das kapillarenführende Granulationsgewebe. Neben den Rheumaknoten gibt es weitere extraartikuläre Manifestationen der RA als fester Bestandteil der Erkrankung, die bei Auftreten mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Die rheumatoide Vaskulitis betrifft als nicht- nekrotisierende Arteriitis die mittleren und kleinen Endarterien oder manifestiert sich als nekrotisierende Arteriitis bei der malignen RA. Klinische Symptome sind z.B. Polyneuropathien, kutane Ulzerationen, periunguale

Mikronekrosen oder Störungen viszeraler Organe. Weitere den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren sind die Manifestation von Pleuritiden und Perikarditiden [5]. Einen deutlichen Einfluss auf die Mortalität haben Lungenparenchym- und Myokardbeteiligungen im Rahmen von interstitiellen Lungenerkrankungen, Myokarditiden, Erregungsleitungsstörungen mit malignen Extrasystolen und eine Herzdilatation. Selten kommt es zur Ausbildung einer sekundären Amyloidose bei protrahiertem Verlauf mit schwerer Ausprägung. Wichtige okuläre Manifestationen einer RA sind die Keratokonjunktivitis sicca, Keratitis, Episkleritis und Skleritis. Weiterhin sind retinale Vaskulitiden und Iridozyklitiden möglich. Häufiger treten okuläre Beteiligungen bei langer Krankheitsdauer und positivem Rheumafaktor auf. Bis zu 25% der Patienten mit RA haben eine okuläre Beteiligung [1]. In ca. 2% der Fälle kommt es zu einer primären Beteiligung der Hornhaut. Ausgelöst durch immunkomplexbedingte okklusive Vaskulitis mit Infiltration lymphozytärer Zellen kommt es zu einer peripheren Keratokonjunktivitis mit Verdickung der vaskulären Hornhautanteile. Im Verlauf führt die Freisetzung lysosomaler Enzyme im Randbereich zu einer ringförmigen cornealen Ausdünnung, selten zu einem Hornhautulkus mit Perforation [2].



Abbildung 3: Radiologische und klinische Veränderungen nach langjährig chronischem Verlauf und unzureichender Aktivitätskontrolle der RA [17]

1.3.5 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung wird primär anhand der Anamnese und Klinik bestimmt, ist aber oft durch einen möglicherweise atypischen Beginn nicht immer sauber von weiteren differentialdiagnostischen Krankheitsbildern abzugrenzen. Da es keinen spezifischen diagnostischen Test oder kein einziges Merkmal gibt, welches die Diagnose sichert, wurde vom American College of Rheumatology (ACR) Kriterien

entwickelt, die in der Praxis zur Sicherung der Diagnose herangezogen werden können [18]. Sie werden bei der Planung und Durchführung klinischer Studien verwendet, um das Studienkollektiv zu vereinheitlichen (siehe Tabelle 1).

1.	Morgensteifigkeit	wenigstens 6 Wochen feststellbar und mindestens eine Stunde dauernd
2.	Arthritis in drei oder mehr Gelenkbereichen	gleichzeitig über wenigstens 6 Wochen feststellbar. Regionen sind (jeweils links und rechts): PIP- und MCP-Gelenke, Handgelenke, Ellenbogen, Knie, obere Sprunggelenke und MTP-Gelenke
3.	Arthritis der Hand- oder Fingergelenke	wenigstens 6 Wochen in mindestens einer Region der Hand (Handgelenk, PIP- und MCP-Gelenke)
4.	Symmetrische Schwellung (Arthritis)	gleichzeitige Beteiligung derselben Gelenkbereiche auf beiden Seiten des Körpers (bilaterale Beteiligung der PIP-, MCP- und MTP-Gelenke ist ausreichend ohne genaue Symmetrie)
5.	Rheumaknoten	subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen, Streckseiten oder in gelenknahen Bereichen - ärztlich festgestellt
6.	Rheumafaktor im Serum	positiver RF (geeignet ist jede Methode, deren Spezifität größer als 95% ist, z.B. Rose-Waaler-Test)
7.	Radiologisch nachweisbare Veränderungen an den Händen	typische Veränderungen auf den p.a.-Aufnahmen der Hand oder der Handgelenke (gelenknahe Erosionen, sichere gelenknahe Demineralisation)

Tabelle 1: ACR-Kriterien zur Klassifikation der RA; PIP = proximale Interphalangealgelenke; MCP = Metacarpophalangealgelenke, MTP = Metatarsophalangealgelenke

Zur Diagnosestellung sollten 4 der sieben Kriterien erfüllt sein. Zur Erstdiagnose und Verlaufskontrolle werden konventionelle röntgenologische Aufnahmen von Händen und Füßen verwendet (dorsovolare Aufnahme). Die Umbaustadien (Tabelle 2) können nach verschiedenen Systemen eingeteilt werden (Larsen, Sharp, Steinbrocker) [19,20].

Zur weiteren Diagnostik wird die Computertomographie, vor allem zur Untersuchung des Atlantoaxialgelenks, die Arthrosonographie zur Darstellung von

Gelenksergüssen, synovialitischer Schwellung oder von Baker-Zysten eingesetzt. Die Szintigraphie ist geeignet, um den beschleunigten Knochenumbau bei Arthrose, Arthritis, Osteomyelitis oder auch Metastasen zu identifizieren. Die Magnetresonanztomographie wird zur Darstellung von Synovialis, Sehnen und Sehenscheiden, Zysten, Läsionen der Sehnen, Knorpel und Bändern verwendet.

Grad 0	kein pathologischer Befund
Grad I	unspezifische pathologische Veränderungen, keine Erosionen
Grad II	mäßiggradig destruierende Veränderungen
Grad III	schwere destruierende Veränderungen, Deformierungen an gewichttragenden Gelenken
Grad IV	große Erosionen, Gelenkfläche nur teilweise erhalten
Grad V	mutilierende Veränderungen und Ankylosen, massive Deformierungen an gewichttragenden Gelenken

Tabelle 2: Larsen-Stadien

1.3.6 Labordiagnostik

Zur Diagnosestellung können verschiedene Parameter herangezogen werden. Laborparameter, mit denen die Krankheitsaktivität bestimmt werden kann, sind die Blutsenkungsreaktion (BSG), Akute Phase Proteine (z.B. C-reaktives Protein) als unspezifische serologische Entzündungszeichen. Parameter, die die Diagnose der RA bekräftigen, sind der Rheumafaktor (RF) und Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (CCP-AK, engl. anti citrullinated peptide/protein antibodies, ACPA). Weiterhin zeigt sich im Differentialblutbild eine Thrombozytose und eine Anämie im Blutbild (normochrom, normozytär). Bei Blutungsquellen sollte auf ein erniedrigtes Serumeisen und erhöhtes Ferritin geachtet werden.

1.3.6.1 Rheumafaktoren

Die Bestimmung des Rheumafaktors (RF) ist ein wichtiger Parameter auch nach den Kriterien des ACR. Der positive Nachweis ist jedoch nicht pathognomonisch für eine RA. Auch andere Erkrankungen können mit einem positiven Titer (chronisch bakteriell oder viral) verbunden sein. Einen positiven Nachweis des RF findet man in ca. 70-80% der Patientin mit RA [16]. Die Höhe des Titers sagt nur wenig über die

Krankheitsaktivität aus. Der RF ist ein Autoantikörper (Immunglobulin, Ig), der sich gegen die Fc-Region von IgG-Antikörpern richtet. Rheumafaktoren der Klasse IgM scheinen relativ spezifische Marker der RA zu sein, jedoch mit variabler Spezifität und Sensitivität und sind auch bei anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises nachzuweisen [21]. IgA-Rheumafaktoren scheinen keinen zusätzlichen diagnostischen Wert zu haben [22].

1.3.6.2 Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide/Proteine (CCP-AK, engl. anti citrullinated peptide/protein antibodies, ACPA)

CCP-Antikörper sind durch eine Spezifität von 90% - 98 % und Sensitivität von 55% - 80% % als relativ neuer serologischer Marker ein Baustein in der Diagnostik der RA [23,24,25]. Vor allem bei der „seronegativen“ RA scheinen sie eine prädiktive Bedeutung zu haben. Untersuchungen von Blutspendenserum zeigten bei 25-40% einen positiven Nachweis der CCP-Antikörper Jahre vor dem Krankheitsbeginn [26]. Citrullin entsteht durch Deimination (Hydrolyse, L-Arginin + H₂O ↔ L-Citrullin + NH₃) durch das Enzym Peptidylarginindeiminase (PAD) aus verschiedenen argininhaltigen Proteinen. Die Isotypen PAD 2 und PAD 4 sind bei einer Synovialitis reichlich vorhanden. Durch diese Enzyme entsteht die lokale Citrullinierung von Proteinen der Synovia wie zum Beispiel dem Fibrin. Citrulliniertes Fibrin oder Fibrinogen soll im Gelenk das Haupt-in vivo-Autoantigen der Antikörperfamilie HLA-DR4 (DRB1*0401 oder *0404) bei der RA darstellen [25], da es sich durch diese Modifizierung besser mit den Antigenbindungsstellen verbinden kann [27,28].

1.4. Verlauf und Prognose

Die Verlaufsformen der RA reichen von einer blanden Form bis zur raschen Progredienz mit erhöhter Mortalität. Die Lebenserwartung nach Diagnosestellung ist um ca. 20% verkürzt. Die schubhafte, chronisch-progrediente Verlaufsform führt bei etwa 20% zur Invalidität. Bei einem Viertel bis einem Drittel der Erkrankten ist innerhalb der ersten 2 Krankheitsjahre mit einer Frühberentung zu rechnen. Als negative Prädiktoren gelten Frauen, höheres Alter bei Beginn der Erkrankung, extraartikuläre Manifestationen, polyartikulärer Gelenksbefall, radiologisch erkennbare Erosionen in den ersten 3 Krankheitsjahre und positive Serummarker (RF, CCP-AK, „shared epitope“).

1.5 Medikamentöse Therapie

Primär gilt es den Entzündungsschub und damit den Schmerz, die Bewegungseinschränkung sowie die voranschreitenden Gelenks- und Organschäden zu verhindern. Im akuten Schub werden nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und systemisch Glukokortikoide eingesetzt. Durch intraartikuläre Glukokortikoidgabe sollen die systemischen Nebenwirkungen verhindert und der Entzündungsprozess lokal eingedämmt werden. Bei einer chronischen Verlaufsform oder bei gesicherter Diagnose mit einer besonders aggressiven Verlaufsform in den ersten fünf Jahren werden „Basistherapeutika“ eingesetzt. Diese werden auch „disease modifying antirheumatic drugs“ genannt. Zu den Basistherapeutika zählen Chloroquin, Azathioprin, Goldpräparate, Leflunomid, D-Penicillamin und Immunsuppressiva wie Methotrexat [29]. Die Therapeutika werden oft in Kombinationstherapien angewandt, wobei der Wirkmechanismus der Medikamente an verschiedenen Stellen die Entzündungskaskade inhibieren soll. Für die Therapie der RA sind einige weitere vielversprechende Medikamente auf dem Markt, die spezifisch in die Signaltransduktion eingreifen, sogenannte „Biologicals“. Dazu gehören Anti-TNF- α -Antikörper (Infliximab, Adalimumab) und ein Fusionsprotein aus TNF- α -Rezeptor und IgG (Eternacept). Weitere Wirkstoffe als Antikörper gegen verschiedene Faktoren der Entzündungskaskade wie IL-1- und IL-6-Blocker befinden sich in unterschiedlichen Phasen der klinischen Erprobung.

1.6 Hornhaut

Die Hornhaut (lateinisch *cornea*, griechisch *keratos*) ist wie ein Uhrglas keilförmig in die Lederhaut (Sklera) eingebettet. Sie ist eine vom Tränenfilm befeuchtete, klare, nach außen gewölbte Struktur des vorderen Augenabschnittes.

1.6.1 Funktion der Hornhaut

Ein scharfes Sehen ist unter anderem von einer klaren Hornhaut abhängig. Sie fungiert als mechanische Barriere eines biologischen Abwehrsystems. Die Kornea übernimmt als wichtigstes brechendes Medium mit 43 dpt die Hauptbrechkraft des Lichtes zur Bildfokussierung.

1.6.2 Form und Maße

Die Kornea wird durch den Limbus corneae zur Sklera (Lederhaut) hin abgegrenzt. Der Limbus bezeichnet die etwa 1 mm breite Übergangszone zwischen Hornhaut und Lederhaut des Auges. Dieser kreisrunde Bereich beinhaltet Stammzellen für das Epithel und Endothel der Kornea und ist für dessen kontinuierliche Erneuerung verantwortlich. Die Hornhaut hat in transversaler Richtung eine ovale Form. Der durchschnittliche Hornhautdurchmesser beträgt vertikal 11,5 mm und horizontal 12 mm bei einem Erwachsenen. Die Form ist meniskusartig, da sie im Zentrum eine Dicke von etwa 0,6 mm (0,4-0,8 mm) und in der Peripherie von etwa 1,0 mm (0,9-1,2 mm) besitzt. Der Radius der Wölbung beträgt etwa 7,7 mm (7,5-8,0 mm) [30]. Unterscheidet sich der vertikale vom horizontalen Radius, spricht man von einem Astigmatismus, einer sogenannten Hornhautverkrümmung. Die Brechkraft der Hornhaut beträgt +43 Dioptrien (dpt) (das gesamte menschliche Auge hat eine Brechkraft von etwa 60 dpt, Emmetropauge nach Gullstand 58,635 dpt).

1.6.3 Anatomie der Hornhaut

Die transparente Hornhaut besteht aus folgenden Schichten:

- das Epithel
- die Bowman-Membran (Lamina limitans anterior)
- das Stroma (Substantia propria)
- die Descemet-Membran (Membrana limitans posterior)
- das Endothel

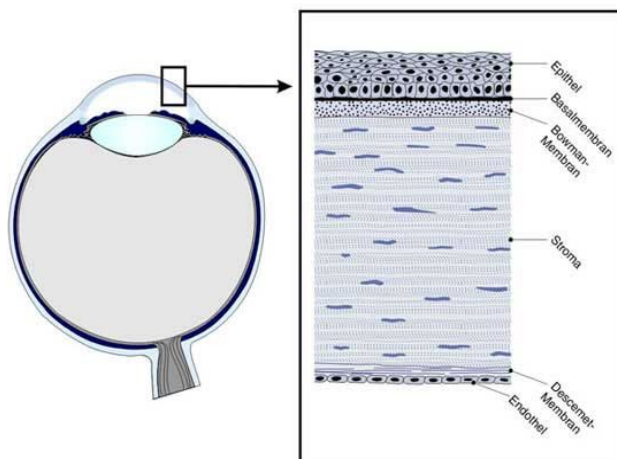


Abbildung 4:
Schichtung der Hornhaut [31]

1.6.3.1 Epithel

Die äußerste Schicht der Cornea besteht aus einem unverhornenden mehrschichtigen Plattenepithel. Die Dicke beträgt etwa 50 µm und stellt somit ein Zehntel der gesamten Hornhautdicke dar [32]. Die Zellen sind in 5-6 Schichten angeordnet, welche aus 3 verschiedenen Zelltypen bestehen. Zuerst kommen 2-3 Schichten von oberflächlichen Zellen (Plattenepithelzellen) zu liegen, danach folgen 2-3 Schichten der Flügelzellen und eine Schicht aus Basalzellen, welche der Basalmembran aufliegen und durch Hemidesmosomen mit ihr verbunden sind. Somit wird das Hornhautepithel widerstandsfähig gegen mechanische Belastung (z. Bsp. Augenreiben). Nur die Basalzellen können proliferieren. Deren Tochterzellen wandeln sich in Flügelzellen und oberflächliche Plattenepithelzellen um und wandern in Richtung Oberfläche der Hornhaut. Dieser Prozess nimmt einen Zeitraum von 7-14 Tagen in Anspruch. Nach einer Lebenszeit von wenigen Tagen werden die oberen Zellen in den Tränenfilm abgeschilfert, wobei der Nachschub an Epithelzellen radiär durch die basalen Schichten des Limbus gewährleistet wird. Wenn dieser Prozess unterbrochen sein sollte, kann dies zu Trübungen und Sehstörungen führen [33].

Die oberflächlichste Schicht zeigt eine 2-3-schichtige Anordnung von ausdifferenzierten Plattenepithelzellen. Diese zeigen ein flaches und polygonales Aussehen (Abbildung 5). Sie haben einen Durchmesser von 40-60 µm und sind 2-6 µm dick [32]. Der Interzellularspalt beträgt nirgends mehr als 20 nm. Die Oberfläche der äußersten Zellen wirkt glatt, jedoch zeigt das Elektronenmikroskop eine Oberfläche mit Mikrofalten und Mikrovilli. Diese besondere Struktur vergrößert die Zelloberfläche und bietet damit eine optimale Versorgung mit Sauerstoff und den Austausch von Nährstoffen zwischen der Zelle und der Tränenflüssigkeit. Die epitheliale Zellmembran besteht aus einer doppelten Lipidschicht, der Glykoproteine oder Glykolipide aufgelagert sind, die wiederum mit Oligosacchariden verbunden sind. Diese Struktur wird Glykokalix genannt und bildet die hydrophoben Eigenschaften des Epithels. Die Glykokalix erleichtert die Anlagerung von Muzin des Tränenfilms. Unter dem Elektronenmikroskop sind zwei verschiedene Zelltypen erkennbar: lange, dunkle Zellen und kleine, helle Zellen. Die dunkleren, reifen Zellen zeichnen sich durch eine hohe Anhäufung von Mikrovilli aus. Diese Zellen sind reifer und werden in den Tränenfilm abgeschuppt. Die helleren Zellen besitzen weniger Mikrovilli und sind die noch jüngeren Zellen.

Unter dem ausdifferenzierten Plattenepithel folgen die Flügelzellen, welche ebenfalls in 2-3 Schichten angeordnet sind. Diese halbausdifferenzierten Zellen besitzen zahlreiche Desmosomen und gap junctions als zelluläre Verbindung. Sie besitzen weniger zelluläre Komponenten im Vergleich zu den Basalzellen, sind jedoch reich an Tonofilamenten.

Die Basalzellen, welche einschichtig der Basalmembran aufliegen, besitzen eine hochprismatische Form mit senkrecht stehendem Kern. Diese Zellen machen etwa 35-40% der Gesamtdicke des Epithels aus. Nur diese Zellschicht besitzt die Fähigkeit zur Zellteilung.

Das Zellsystem der Hornhaut ist wichtig für die Immunologie. Spezialisierte Makrophagen, sogenannte Langerhans Zellen, befinden sich nahe des Limbus im peripheren cornealen Epithel und lösen bei Kontakt mit einem Fremdartigen eine Immunreaktion aus.

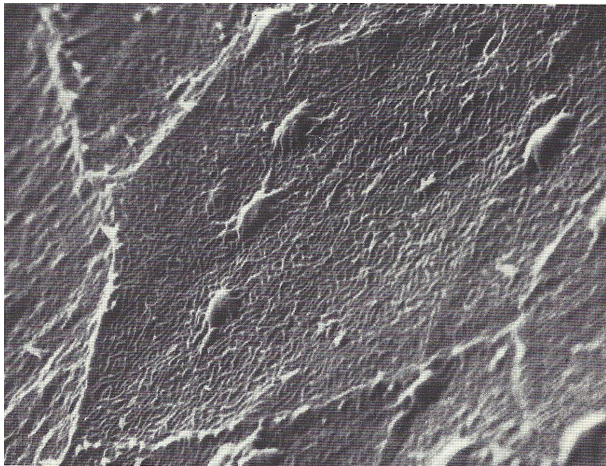
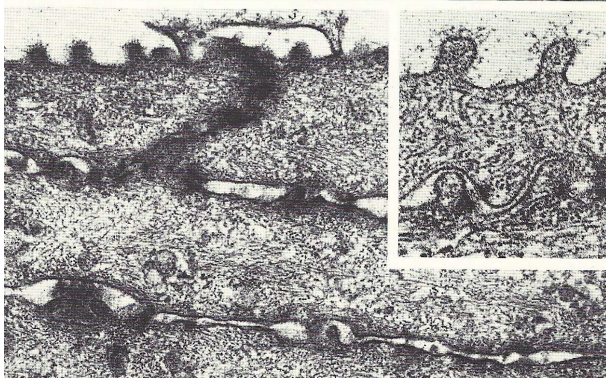


Abbildung 5:
Feinstruktur der Zellen des Hornhautepithels im Rasterelektronenmikroskop

Oberflächliche Schicht aus flachen, polygonalen Zellen [32]



Darstellung der 2-3-schichtigen Anordnung der Epithelzellen mit Mikrofalten und Mikrovilli an der Oberfläche sowie aufgelagerter Glykokalix [33]

1.6.3.2 Bowman-Membran (Membrana limitans anterior)

Die Bowman-Membran oder auch Lamina limitans anterior ist eine azelluläre Schicht. Sie unterlagert das Hornhautepithel. Sie ist bei Erwachsenen etwa 8-12 µm dick und besteht aus einer Ansammlung von Kollagenfibrillen und Proteoglykanen. Das Kollagenmaschenwerk besteht hauptsächlich aus Typ I, III, V und VII, welches speziell mit seinen Filamenten die epitheliale Adhäsion unterstützt [34]. Die Kollagenfasern haben einen Durchmesser von ca. 25 nm, die in gewellter Anordnung die vordersten Anteile im Hornhautstroma einnehmen. Sie verlaufen nicht in zueinander parallel angeordneten Lamellen. Im Vergleich mit dem Stroma haben die Kollagenfibrillen einen geringeren Durchmesser und zahlreiche Kerben. Dort finden die Bowman-Membran und das darunterliegende Stroma Halt [35]. Sollte eine Verletzung der Hornhaut bis in diese Schicht reichen, heilt dies nur durch Narbenbildung aus. Die Funktion der Bowman-Membran ist noch nicht vollkommen geklärt. Man nimmt an, dass sie Aufgaben der cornealen strukturellen Integrität innehält und als Barriere gegen virale Penetration fungiert [34].

1.6.3.3 Hornhautstroma (Substantia propria)

Diese Schicht nimmt etwa 95% des cornealen Volumens ein und besteht aus extrazellulärer Matrix, Keratozyten (corneale Fibroblasten) und Nervenfasern. Zelluläre Komponenten nehmen nur einen geringen Teil von 2-3 % des Stromas ein. Der weitaus größere Teil besteht aus extrazellulärer Matrix, hauptsächlich aus Kollagen und Glukosaminoglykanen. Das Trockengewicht der Hornhaut besteht bis zu 70% aus Kollagen [36]. Vorrangig vertreten ist Typ I-Kollagen, aber auch Typ III, V und VI [32]. Die kollagenen Fasern einer Lamelle haben einen Durchmesser von etwa 0,2-2,5 µm, dünner und mehr verwoben im anterioren Drittel des Stromas und dicker und weniger verwoben im posterioren Anteil des Stromas [37]. Innerhalb jeder Lamelle verlaufen die Fasern in dieselbe Richtung und parallel zur Hornhautoberfläche (Abbildung 6).

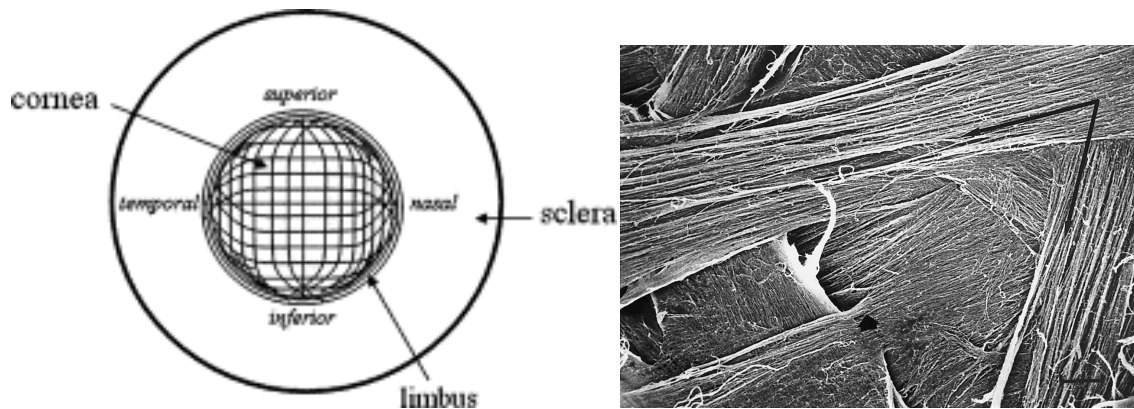


Abbildung 6: Orientierung der Kollagenfibrillen einer menschlichen Hornhaut in orthogonaler superior-inferior und temporal-nasaler Ausrichtung [38] im linken Bild, rechts wird die Abbildung einer Rasterelektronenmikroskopie der Anordnung der Kollagenfibrillen im mittleren Stroma dargestellt, der Pfeil markiert den Winkel der sich kreuzenden Fasern [39].

Die Richtung der Lamellen variiert jedoch in den angrenzenden Schichten in einem Winkel von 90° in temporal-nasaler und superior-inferiorer Orientierung [38]. Diese Anordnung befindet sich vor allem in den posterioren zwei Dritteln des Stromas [39]. Peripher bilden die Kollagenfibrillen einen Ring am Limbus (Abbildung 6). Dort können Fasern der Sklera eingewoben werden und tragen somit zur strukturellen Festigkeit der Limbusregion bei [40]. Charakteristisch für die Kollagenfibrillen im menschlichen Stroma ist der einheitliche Durchmesser von $22,5\text{-}35\text{ nm}$. Der Abstand zwischen den Fasern ist ebenfalls konstant mit $41,4 \pm 0,5\text{ nm}$ [32]. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem dreidimensionalen Wachstum der Kollagenfibrillen durch Zunahme der Kollagenmoleküle und Erweiterung des intermolekularen Raumes durch sogenanntes „cross-linking“ [41]. Die kollagenen Fasern bilden circa 300 Schichten (Lamellen) innerhalb des Stromas [32]. Diese Anordnung ist vor allem für die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut von Bedeutung.

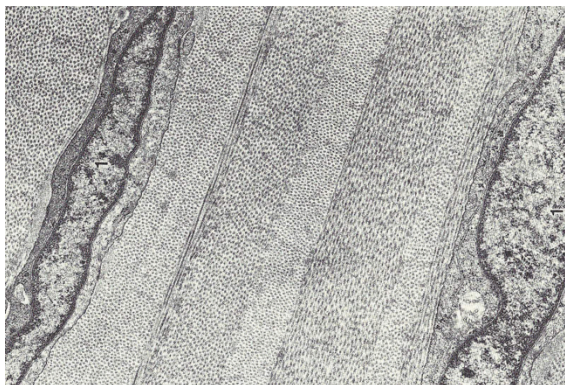


Abbildung 7: Transmissionselektronenmikroskopisches Bild der Substantia propria mit dem typischen lamellären Aufbau [32]

Die kollagenen Fasern sind von Glukosaminoglykanen umgeben, die wiederum vorwiegend aus Keratansulfat (65%), Chondroitinsulfat und Dermatansulfat bestehen [32]. Glukosaminoglykane bilden Ketten aus Disacchariden und sind mit einem einfach aufgebauten Protein, dem Core-Protein, durch eine kovalente Bindung verbunden und formen so ein Proteoglykan. Die Interaktion der Proteoglykan-Kollagenanordnung wurde durch verschiedene Modelle versucht aufzuklären. Neue Erkenntnisse zeigen, dass die Kollagenfibrillen durch Proteoglykane über nichtsystematische Verbindungen miteinander verbunden sind und kein starrer Verbund sind. Ein „cross-linking“ liegt nicht vor. Somit kann eine optimale Sauerstoff- und Nährstoffversorgung sowie die Zellmigration ermöglicht werden [42]. Die zwischen den Lamellen befindlichen spindelförmigen Keratozyten können sich bei notwendigen Wundheilungsprozessen oder anderen regenerativen Vorgängen in Fibroblasten umwandeln und Vorstufen von Kollagenfibrillen und Glucosaminoglykanen synthetisieren. Weiterhin produzieren Keratozyten kollagenabbauende Enzyme wie Metalloproteinasen, um so die strukturelle und biochemische Homöostase durch zelluläre Regulationsprozesse der extrazellulären Matrix aufrechtzuerhalten [32]. In dieser Schicht der Hornhaut lassen sich keine Blut- und Lymphgefäße finden, allerdings lassen sich zur Schmerzrezeption einige marklose Nervenfasern (Verästelungen der Nervi ciliares) in den vordersten Abschnitten der Substantia propria nachweisen.

1.6.3.4 Descemet-Membran (Membrana limitans posterior)

Die Descemet-Membran ist die dickste Membran des menschlichen Körpers, die im Laufe des Lebens an Stärke zunimmt (bei Geburt 3µm, beim Erwachsenen 8-10µm). Man nimmt an, dass sie von Endothelzellen gebildet wird. Histologisch lassen sich 3 Anteile unterscheiden: Eine äußere, gegen die Substantia propria gelegene Schicht (0,3µm), eine vordere (2-4µm) und eine innere, gegen die Endothelzellen gelegene Schicht. Die innere Schicht besitzt kaum fibrilläre Anteile, misst ca. 5 µm und nimmt dabei zwei Drittel der Dicke der Descemet-Membran ein. Diese Schicht ist ebenfalls für die Dickenzunahme im Laufe des Lebens verantwortlich [32]. Bei Wundheilungsprozessen wird die Descemet Membran vom Endothel aus neu gebildet. Immunhistochemische Studien konnten das Vorhandensein von Fibronectin, Typ IV- Kollagen und Laminin nachweisen [43].

1.6.3.5 Endothelzellschicht

Das Hornhautendothel ist ein einschichtiger Verband aus flachen, hexagonalen Zellen, die durch Zonulae adhaerentes zusammengehalten werden. Die Zellen sind 5µm dick und 20µm breit [32]. Zwischen den Zellen in Richtung Vorderkammer findet man „gap junctions“. Diese porenbildenden Proteinkomplexe schließen den Interzellularspalt bis auf 3-4 nm, lassen aber Wasser und Ionen ungehindert passieren. Das Endothel funktioniert nicht als wasserdichter Zellverband, sondern kann durch integrierte aktive Pumpsysteme je nach Bedarf Wasser und Ionen in die eine oder andere Richtung bewegen. Dieser ständige Pumpmechanismus ist hauptsächlich auf die Na⁺/ K⁺-ATPase zurückzuführen. Die Hauptaufgabe des Endothels ist die Erhaltung der Transparenz der Hornhaut durch Aufrechterhaltung eines Hydratationszustandes der Substantia propria (78%) und des Epithels. Dies geschieht gegen den hydrostatischen Druck des Auginneren und der Vorderkammer zu wirken. Bei Störungen der Pumpfunktion kommt es zur Wasseransammlung in den Schichten der Hornhaut, einem Hornhautödem, und damit zur Abnahme der Transparenz. Im Gesunden kann der Zellverband gegen einen hydrostatischen Druck von bis zu 40 mmHg entgegenwirken [44].

1.7 Fragestellung

Trotz zahlreicher Untersuchungen zur Biomechanik der Hornhaut standen bisher systemische Grunderkrankungen als möglicher Auslöser der Änderung biomechanischen Verhaltens wenig im Fokus des Interesses. Ziel dieser Studie soll es sein die RA als systemische primär-entzündliche Autoimmunerkrankung des Bindegewebes, im Zusammenhang mit möglichen Veränderungen der Struktur der Hornhaut und dem daraus resultierenden Verhalten auf verschiedene Messmethoden des Augeninnendrucks zu untersuchen. Durch die bereits bestehenden Erkenntnisse der RA als Ursache chronischer Veränderungen des Bindegewebes soll dieser Ansatz Aufschluss über die Beteiligung des Bindegewebes am strukturellen Umbau der Hornhaut geben, da dieses Gewebe zum größten Teil aus extrazellulärer Matrix (Bindegewebe) besteht. Gegenstand der Dissertation ist die Untersuchung von Patienten mit einer durchschnittlich bis zu 10 Jahren bekannten rheumatoiden Arthritis im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in besonderem Hinblick auf mögliche Veränderungen der Biomechanik der Hornhaut. Hierbei wird der Ocular Response Analyzer® (ORA) angewendet, der als eine "non

contact"- Methode die biomechanischen Parameter der Hornhaut untersucht, die bis dahin nur als in vitro Informationen bekannt waren. Dabei gilt es zu klären, ob der ORA eine hinreichende Methode darstellt Veränderungen der Hornhaut im Rahmen von Kollagenumbauprozessen oder Veränderungen der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix zu erkennen. Es sollen mögliche Abweichungen der cornealen Biomechanik beschrieben werden, um klinische Implikationen daraus erstellen zu können.

Durch die langdauernde Erneuerung der cornealen Kollagenfibrillen von bis zu 2-3 Jahren [32] wurde darauf geachtet, Patienten mit bereits seit Jahren bestehender RA für die Studie zu rekrutieren.

Durch die verschiedenen Möglichkeiten der Augeninnendruckmessung mit dem Pascal[®], dem ORA[®] und der Applanationstonometrie nach Goldmann sollen die eventuellen Einflüsse der cornealen Biomechanik auf diese Meßverfahren untersucht werden. Außerdem ist von Interesse, ob durch die möglichen Umbauprozesse im Rahmen der RA die zentrale Hornhautdicke und/ oder die corneale Endothelzellzahl im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv verändert werden.

2 Versuchsteilnehmer und Methoden

2.1 Versuchsplanung

2.1.1 Stichprobenumfangsschätzung

Für die Stichprobenumfangsschätzung wurde die Messung der cornealen Hysterese (CH), des cornealen Resistenzfaktors (CRF) und die Endothelzelldichte als primäres Studienziel definiert. Bei der Untersuchung eines als stetig angenommenen Merkmals mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und einer Power von $(1-\beta) = 80\%$ sowie einem zu detektierenden Unterschied von mindestens 1 Standardabweichung (SD) ergibt sich eine Stichprobengröße von mindestens 18 zu untersuchenden Paaren, bestehend aus Patient mit RA und Kontrollperson. Diese Statistik wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. W. Hopfenmüller, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité erstellt.

2.1.2 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Studie, welche in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Rheumatologie und Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik in Berlin durchgeführt wurde. Die Entwicklung und Planung des Projektes wurde unter Beachtung der ethischen Prinzipien nach der Deklaration von Helsinki, der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes im Juni 1964, welche im Jahr 1975, 1983, 1989, 1996 und 2000 adaptiert wurde, ausgeführt.

2.1.3 Ethikvotum

Der erhobene Prüfplan der geplanten Untersuchung wurde durch Herrn Prof. Dr. med. C. Erb, Chefarzt der Abteilung für Augenheilkunde und Frau Dr. med. Alten, Chefärztin der Abteilung für Innere Medizin II der Schlosspark-Klinik, Heubnerweg 2, 14059 der Ethikkommission der Charité vorgelegt und am 28.04.2009 genehmigt.

2.1.4 Patienten- und Probandenevaluation

Für die Auswahl der in Frage kommenden Patienten mit RA erfolgte die Abfrage der Labordatenbank der rheumatologischen Abteilung der Schlosspark-Klinik. Nach Durchsicht der aktuellen Patientenunterlagen wurden nach Anwendung der unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 80 Patienten schriftlich kontaktiert.

2.1.5 Einschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss der Patienten in die Studie war eine seit durchschnittlich 10 Jahren bestehende Rheumatoide Arthritis, die nach den Klassifikations-Kriterien des „American College of Rheumatology“ [18] als solche eingestuft wurde. Das Alter wurde auf 45-65 Jahre begrenzt. Eine weitere Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten, welche zum vereinbarten Termin in der Schlosspark-Klinik zusammen mit der Aufklärung vorgelegt wurde.

2.1.6 Ausschlusskriterien

Von besonderer Wichtigkeit war die sorgfältige Auswahl der Probanden, um möglichst spezifische Veränderungen bei Patienten mit RA registrieren zu können.

Mit Hilfe eines standardisierten Anamnesebogens sollten sämtliche Risikofaktoren, die einen Einfluss auf die Hornhautstruktur nehmen könnten, ausgeschlossen werden. Hier wurde besonderer Wert auf vaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Z.n. Apoplex, Nikotinkonsum, Hyperlipidämie), Diabetes mellitus, COPD, Epilepsie, Alkohol- und Drogenmissbrauch gelegt. Weitere Ausschlusskriterien waren ein sphärisches Äquivalent von mehr als 4 Dioptrien (dpt), ein korrigierter Visus $<0,8$, Patienten mit einem Glaukom in der Anamnese, ein Augeninnendruck >21 mmHg und eine Papillenexkavation von $\geq 0,7$. Weiterhin wurden Patienten mit Augenoperationen sowie Patienten mit anderen diagnostizierten Augenerkrankungen ausgeschlossen. Ein Nicht-Vorliegen oder Zurückziehen der schriftlichen Einverständniserklärung, sowie ein Lebensalter <45 oder >65 Jahren schloss die Teilnahme an der Studie aus.

2.1.7 Kontrollgruppe

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie galt hier die unterschriebene Einverständniserklärung, die auch hier zusammen mit der schriftlichen Aufklärung dem Probanden vorgelegt wurde. Hier galten ebenfalls die oben genannten Ausschlusskriterien (siehe 2.1.6) der Patientengruppe. Die Probanden durften zusätzlich nicht an einer primär-entzündlichen rheumatischen Erkrankung leiden.

2.1.8 Versuchsablauf

Zu Beginn erfolgte die Aufklärung der Patienten und Probanden, an dessen Ende die schriftliche Dokumentation des Einverständnisses der Versuchsteilnehmer stand. Wesentliche Versuchsinhalte und Ziele waren inhaltlicher Bestandteil des Informationsbogens, die an den Versuchsteilnehmer ausgegeben wurden. Schon während der telefonischen Terminvereinbarung wurden die möglichen Teilnehmer über die Untersuchungsmethoden sowie den Versuchsablauf und -dauer weiterführend aufgeklärt. Nachdem jegliche Fragen der Versuchsteilnehmer ausführlich beantwortet wurden und der Anamnesebogen zur Prüfung von Ein- und Ausschlusskriterien ausgefüllt vorlag, erfolgte die schriftliche Einholung des Einverständnisses der Teilnehmer. Die Teilnehmer wurden über ein jederzeit mögliches Zurückziehen der Einverständniserklärung ohne Nennung von besonderen Gründen aufgeklärt.

Der Versuchsablauf gliederte sich in folgende Abschnitte:

1. Internistische und ophthalmologische Anamneseerhebung, sowie erweiterte Anamneseerhebung bei Patienten mit RA
2. Messung der objektiven und subjektiven Refraktionswerte sowie einer Visusbestimmung mit Sehtafeln
3. Befunderhebung der vorderen und hinteren Augenabschnitte an der Spaltlampe
Messung der zentralen Hornhautdicke mit dem Orbscan II
4. Messung der Hornhautendothelzellzahl
5. Messung der cornealen Hysterese (CH) und des cornealen Resistenzfaktors (CRF)
6. Messung des Augeninnendrucks, der bei dieser Messmethode von den Hornhauteigenschaften weniger beeinflusst wird (IOP_{cc} = corneal-kompensierter intraokularer Druck) und des Augeninnendrucks angelehnt an die Goldmann Applanationstonometrie (IOP_g = Goldmann-verwandter intraokularer Druck)
7. Messung des Augeninnendrucks und der okulären Pulsamplitude mit der dynamischen Konturtonometrie (Pascal[®])
8. Messung des Augeninnendrucks mit dem Applanationstonometer nach Goldmann an der Spaltlampe

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Erweiterte Anamnese bei Patienten mit RA

Um die Patienten mit RA genauer zu charakterisieren und die Parameter der Krankheitsaktivität näher zu beschreiben, wurde die Patientengruppe einer erweiterten Anamnese unterzogen. Es wurden Krankheitsparameter wie die Anzahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke, Instrumente der Selbsteinschätzung und eine teilstandardisierte Medikamentenanamnese erfragt.

2.2.2 Anamneseerhebung von Diagnose und Krankheitsdauer

Die Diagnose der RA wurde bereits der Patientenakte entnommen, jedoch anhand der Anamnese der Patienten mit den ACR-Kriterien für eine RA nochmals überprüft [45]. Auch die Krankheitsdauer wurde der Akte entnommen, jedoch ebenfalls nochmals erfragt. Die Diagnose der RA wurde bestätigt, wenn mindestens einmal im

Krankheitsverlauf eine ausreichende Anzahl der Kriterien der Klassifikation bestand. Weiterhin wurden entzündlich-rheumatische Erkrankungen, Psoriasis, Borreliose, reaktive Arthritis oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen erfragt. Falls die genannten Erkrankungen aktuell vorlagen oder in der Anamnese vorkamen, hatte dies den Ausschluss der Patienten aus der Studie zur Folge.

2.2.3 Bestimmung der Krankheitsaktivität (Disease Activity Score 28)

Zur quantitativen Beurteilung des Krankheitszustandes und des -fortschritts einer RA wurde von der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) der „Disease Activity Score“ (DAS-28, disease activity = Krankheitsaktivität, score = Punktzahl/Anzahl wichtig für die Auswertung) entwickelt. Die Zahl 28 bezieht sich auf die beidseitige rheumatologische Gelenkuntersuchung von Schulter-, Ellenbogen, Hand-, Metacarpophalangeal-, proximale Interphalangeal- und Kniegelenke, welche auf dem Untersuchungsbogen (Abbildung 8) an einem Gelenkmannequin dokumentiert wird. Studien konnten zeigen, dass die Untersuchung und Bewertung von 28 Gelenken ebenso valide und reliabel ist, wie das Einbeziehen von einer umfassenderen Anzahl an Gelenken [46,47].

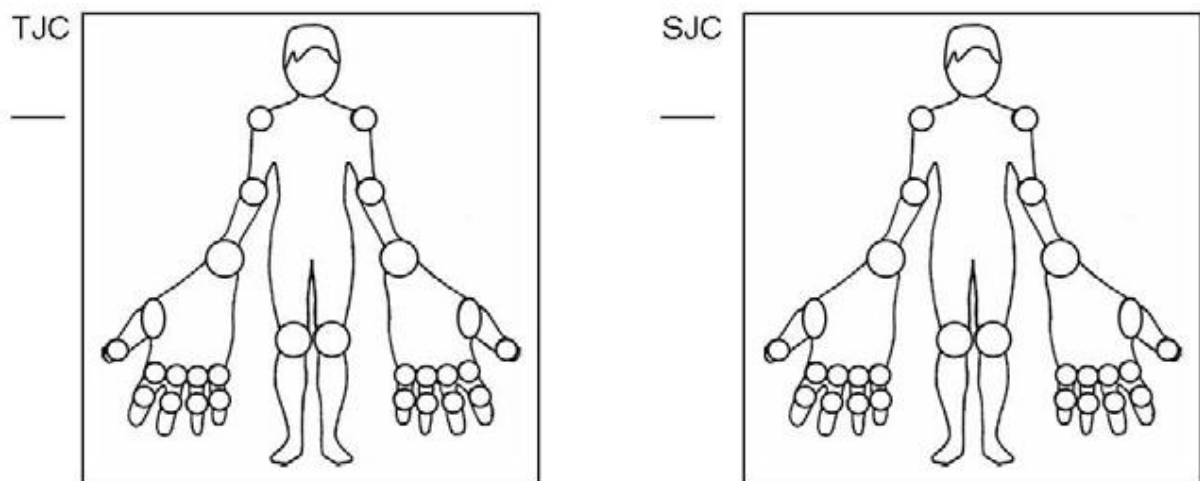


Abbildung 8: Gelenkmannequins zur Dokumentation der Anzahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke, TJC = Anzahl der schmerzhaften Gelenke (tender joint counts), SJC = Anzahl der geschwollenen Gelenke (swollen joint counts)

Mit diesem System wurde ein aussagekräftiges Messinstrument für den klinischen Alltag und die forschende Rheumatologie bereitgestellt, das unabhängig von Krankheitsdauer erhobene Befunde unterschiedlicher Untersucher miteinander vergleichen kann und somit Aussagen zur Erfolgsbeurteilung der

Patientenversorgung, Wirksamkeit eines Medikaments oder der medizinischen Behandlung machen kann.

Das DAS-28 setzt sich aus folgenden Einzelkriterien zusammen:

- Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC = tender joint counts 0-28; jeweils Messung an 28 von der EULAR definierten Gelenken)
- Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC = swollen joint counts 0-28)
- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG nach Westergren in mm/h)
- Patientenurteil zur Krankheitsaktivität bzw. dem allgemeinen Gesundheitszustand („Global Health“) auf einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS-GH)

Eine numerische Rating-Skala (NRS) wird für die Ermittlung der subjektiven Krankheitsaktivität (VAS-GH) herangezogen. Der ermittelte Wert wird mit 10 multipliziert und geht in die Berechnung ein. Der DAS-28 wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \times \text{TJC} + 0,28 \times \text{SJC} + 0,7 \times \text{BSG} + 0,014 \times (10 \times \text{NRS})$$

Nach Abschluss der Untersuchung wird das ermittelte Ergebnis mit einem Punktwert zwischen 0 und 10 beschrieben [48]:

- 0 bis 2,6: fehlende Krankheitsaktivität
- 2,6 bis 3,2: geringe Krankheitsaktivität
- 3,2 bis 5,1: mittlere Krankheitsaktivität
- 5,1: hohe Krankheitsaktivität

Durch weitere Bestimmungen des DAS-Wertes an unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten kann anhand eines Vergleichs mit dem vorangegangenen Wert die aktuelle Krankheitsaktivität und damit der Verlauf der Krankheit beurteilt werden [48]:

- Eine DAS-Reduktion von $>1,2$ entspricht einer guten Remission
- Eine DAS-Reduktion von $0,6 - \leq 1,2$ entspricht einer mäßigen Remission
- Bei einer DAS-Reduktion von $\leq 0,6$ wird nicht von einer Remission gesprochen

Für den DAS28 stehen standardisierte Erhebungsbögen und Berechnungshilfen zur Verfügung. Für die vorliegende Studie wurden die Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke in die Auswertung einbezogen.

Referenzwerte :

- Referenzpopulation aus Nijmegen: Durchschnitt (Werteberich) 3,25 (0,30-8,30)
- Referenzpopulation in Zürich: Medianwert (25% und 75% Quartile) 3,1 (1,6:4,9)

2.2.4 Erhebung subjektiver Patienteneinschätzung

Ein weiterer Fragebogen für Patienten mit RA ist ein Selbsteinschätzungsbogen („Self-Assessment“), der neben der Erfragung von Komorbiditäten und Nikotinkonsum das subjektive Schmerzniveau, die subjektive aktuelle Krankheitsaktivität und anamnestisch die Funktionskapazität erfasst. Die Fragen beziehen sich auf die Selbsteinschätzung der letzten 7 Tage. Das aktuelle Schmerzniveau und die subjektive Krankheitsaktivität wurden mit Hilfe einer numerischen Skala (NRS) ermittelt. Diese Skala enthält Werte von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (unerträgliche Schmerzen). Als weitere Parameter wurden die aktuelle Krankheitsaktivität und die Morgensteifigkeit in Minuten erfasst (Abbildung 9) [49].

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

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

Ich hatte in den vergangenen 7 Tagen...

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

Wie würden Sie Ihre derzeitige Krankheitsaktivität beschreiben?

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

Abbildung 9: Ausschnitt aus dem Fragebogen mit NRS zu subjektivem Schmerzempfinden und Krankheitsaktivität

2.2.5 Funktionsfragebogen Hannover

Der Funktionsfragebogen Hannover fragt nach Einschränkungen im täglichen Leben der Patienten. Er ist vergleichbar mit dem aus dem englischen stammenden „Health Assessment Questionnaire“ (HAQ), der bereits in den 70er Jahren von Jim Fries in Stanford 1980 publiziert wurde. Mit 18 Items erfasst der heutige Bogen die durch die rheumatische Aktivität aktuell eingeschränkte funktionelle Kapazität mit Fragen nach üblichen Alltagstätigkeiten wie das Ausführen von persönlicher Hygiene, das Ergreifen von Gegenständen und die Mobilität der letzten 7 Tage. Die Beantwortung der Fragen erfolgt über eine 3-Punkte-Skala:

- „Ja“ = Sie können die Tätigkeit ohne Mühe ausführen
- „Ja, aber mit Mühe“ = Sie haben dabei Schwierigkeiten, z.B. Schmerzen, es dauert länger als früher, oder Sie müssen sich dabei abstützen.
- „Nein, oder nur mit fremder Hilfe“ = Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilft.

Für die Beantwortung werden verschiedene Punktwerte vergeben („Ja“ = 2; „Ja, aber mit Mühe“ = 1; Nein oder mit fremder Hilfe = 0). Daraus ergibt sich folgende Berechnung:

Funktionskapazität (%) = erreichte Punktzahl x 100 / 2 x Anzahl der gültigen Antworten

Der Grad der verbliebenen Funktionskapazität des Patienten wird in Prozent angegeben. Hat ein Patient alle Fragen mit „Ja“ beantwortet, drückt 100% eine uneingeschränkte Fähigkeit aus die erfragten Tätigkeiten im Alltag zu verrichten. Wurde jedoch jede Frage mit „Nein, oder nur mit fremder Hilfe“ beantwortet entspricht dies einer Funktionskapazität von 0% [50].

2.2.6 Ermittlung weiterer Parameter

Weiterhin wurde eine Medikamentenanamnese erhoben, da die Progredienz der Erkrankung und der aktuelle Entzündungsgrad von der derzeitigen oder bereits stattgehabten Therapie abhängig sind. Es wurden dabei die aktuellen und bisherigen Basistherapeutika ermittelt und dokumentiert. Aufgrund der Vielzahl an möglichen Kombinationen und teilweise doch sehr umfangreichen Anamnesen ist eine

standardisierte Auswertung nur mit Einschränkung möglich. Dokumentiert wurden die Dosierungs- und Applikationsformen der aktuellen Medikation. Weiterhin wurden die Gründe für einen Wechsel der Therapeutika erfragt.

2.3 Bestimmung der objektiven und subjektiven Refraktion sowie Visusbestimmung mit Sehtafeln

Die Bestimmung der objektiven Refraktion erfolgte mit Hilfe des Auto-Kerato-Refraktometers des Typs KR-7000 P der Firma Topcon. Die subjektive Refraktion wurde danach mit dem mechanischen Phoropter von Topcon ermittelt. Die Bestimmung des Visus (Sehschärfe) ist eine Funktionsprüfung und beschreibt das Auflösungsvermögen als Leistung des Zapfenapparates der Netzhautmitte (Fovea centralis). Die zentrale Sehschärfe beschreibt die Fähigkeit des Auges, zwei eng beieinander liegende Punkte getrennt voneinander wahrzunehmen [30]. Dies ist nur möglich, wenn zwischen zwei gereizten Sinneszellen eine ungereizte Sinneszelle liegt. Dieses optische Auflösungsvermögen wird als Trennschärfe (Minimum separabile) bezeichnet. Ein Abstand von 1 Winkelminute (entspricht 1/60 Winkelgrad) ist der kleinste Abstand, der wahrgenommen werden kann. Als normale Sehschärfe wurde eine Sehschärfe von 1,0 (100%) festgelegt [30]. Zur Prüfung der Sehschärfe wurden als Optotypen Zahlen verwendet, welche in einem Abstand von 5m von Sehzeichenprojektoren (Typ M1000, M3000; Firma Möller Wedel) abgebildet wurden. Eine Visusstufe galt als erkannt, wenn drei von vier Optotypen richtig erkannt wurden, gemäß der DIN-Norm 58220.

2.4 Befunderhebung der vorderen und hinteren Augenabschnitte

Die Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte erfolgte an der Spaltlampe SL-20 von Zeiss (Meditec, Jena). Zur indirekten Ophthalmoskopie wurde zusätzlich die Superfield Linse (Volk, USA) verwendet, mit der die Papillenexkavation und der restliche Fundus untersucht wurde. Damit sollten bei Patienten oder Probanden nicht bekannte Augenerkrankungen, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben können, ausgeschlossen werden. Ein wichtiger Bestandteil der Untersuchung war die Papillenmorphologie. Die Papillenexkavation wird als cup-disc-ratio angegeben wird, welche sich aus dem Verhältnis der Papillenexkavation zum Papillendurchmesser ergibt.

2.5 Messung des Augeninnendrucks nach Goldmann mit dem Goldmann- Applanationstonometer (GAT)

Der österreichisch-schweizerische Ophthalmologe Hans Goldmann entwickelte diese heute als Goldstandard geltende Methode der Augeninnendruckmessung. Die GAT basiert auf dem Imbert-Fick-Prinzip, welches besagt, dass bei einer idealen, trockenen, dünnwandigen Kugel der Druck in der Kugel (P) der Kraft gleich, die erforderlich ist, um ihre Oberfläche abzuflachen (F), geteilt durch das abgeflachte (applanierte) Areal (A) ($P = F/A$). Das menschliche Auge ist keine ideale Kugel. Die Hornhaut ist rigide und setzt der Abflachung einen Widerstand entgegen. Die kapilläre Adhäsion des Tränenmeniskus tendiert dazu, den Messkolben des Tonometers zur Hornhaut zu ziehen. Jedoch heben sich die Hornhautrigidität und die kapilläre Adhäsion gegenseitig auf, wenn die applanierte Fläche einen Durchmesser von 3,06 mm hat, wie es bei der Goldmann-Applanationstonometrie der Fall ist. Bei der Applanation kommt ein Messkolben mit einem plangeschliffenen Doppelprisma zum Einsatz. Zur Messung wird ein Lokalanästhetikum (Thilorbin[®], Wirkstoffe: Oxybuprocain-HCl, Fluorescein-Na) in den Bindehautsack instilliert. Das Prisma, welches durch eine Vorrichtung an einer Spaltlampe montiert ist, wird in Richtung des Patienten geführt, bis es zum Kontakt mit der Hornhaut kommt. Der Untersucher schaut nun durch die Okulare der Spaltlampe, die ein Muster mit zwei Halbkreisen oberhalb und unterhalb der horizontalen Linie repräsentieren. Das Muster entsteht durch den mit Fluoreszein gefärbten Tränenfilm, der die obere und untere Hälfte des Prismas berührt. Mit der Messtrommel des Tonometers an der Spaltlampe können die Halbkreise einander so genähert werden, dass sich die Innenkanten der Halbkreise berühren (Abbildung 10). Der Wert auf der Messtrommel multipliziert mit 10 entspricht dem intraokularen Druck (IOP) [72].

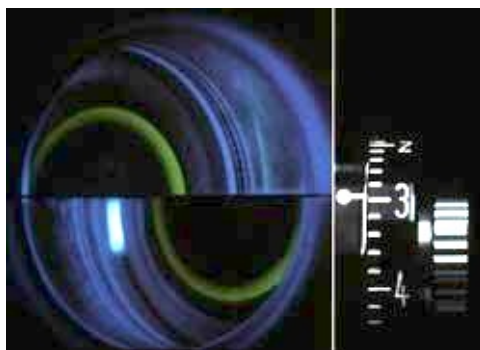


Abbildung 10: Fluoreszein-gefärbte Halbkreise während der Messung und Messtrommel [52]

2.6 Messung der zentralen Hornhautdicke mit dem Orbscan II

Die Messung der zentralen Hornhautdicke (CCT, Central Corneal Thickness) erfolgte mit dem Orbscan-II-System der Firma Bausch & Lomb Surgical, Utah, USA. Die Hornhaut wird hierbei durch ein 3-D-Untersuchungsverfahren durch einen Lichtspalt berührungsfrei und exakt vermessen. Die Messung wird durch den Einsatz einer Placido-Scheibe als Spaltlampeneinsatz verfeinert, der aus 20 konzentrischen schwarz-weiß angeordneten Ringen besteht. Die Berechnung von Höhenangaben von Vorder- und Rückfläche der Hornhaut, Vorderkammertiefe und Hornhautdicke sind somit möglich.

Nachdem der Patient vor dem Gerät Platz genommen hat, findet er zur Unterstützung des Kopfes eine Kinnschale sowie einen Stirnriemen. Die Lichtquelle in Form eines beweglichen Spaltlampen-Scheimpflug-Projektors mit einem halbrund gebogenen Placidoaufsatz wird als Referenzmuster auf die Hornhaut des Patienten projiziert. Während des gesamten Untersuchungsvorgangs wird das zu untersuchende Auge, welches vom Gerät automatisch erkannt wird, mit einer Videokamera aufgenommen. Der Patient wird aufgefordert, das in der Mitte der Placidoscheibe befindliche rot blinkende Licht zu fixieren und dabei die Augen weit geöffnet zu halten. Für die exakte Fokussierung muss der Aufnahmekopf nun so ausgerichtet werden, dass ein am Bildschirm erscheinender Kreis über dem Limbus zu liegen kommt. Weiterhin müssen sich die auf die Hornhaut projizierten Lichtspalten innerhalb eines Kreises auf der Pupille treffen.



Abbildung 11: Abbildung der Placido-Scheibe auf einer gesunden Hornhaut



Abbildung 12: Probandin während der Messung mit dem Orbscan II

Die eigentliche Messung wird mit einem Knopfdruck ausgelöst. Pro Messung wird ein Lichtspalt 20mal in regelmäßiger Reihenfolge im Durchgang vom rechten zum linken Limbus und umgekehrt auf das Auge projiziert. Somit entstehen 40 unabhängige Aufnahmen. Nach dem Scannen erfolgt eine zusätzliche Aufnahme des sich im Tränenfilm spiegelnden Ringmusters der Placidoscheibe. Durch Verrechnung von ca. 9000 Bildpunkten pro Oberfläche werden nun die Ergebnisse farbskaliert als topographische Daten präsentiert. Die Differenz der Höhenkarten der Hornhautvorder- und Rückfläche ergibt die zentrale Hornhautdicke. Bei der Messung werden 4 Messpunkte auf der oberen, unteren, nasalen und temporalen Achse innerhalb der 6mm-Zone vom geometrischen Mittelpunkt ausgewählt. Zusätzlich wird der geringste Hornhautdurchmesser ermittelt.

Vergleiche der Messungen der CCT mit dem Orbscan II und der topographischen Ultraschallpachymetrie konnten zeigen, dass die CCT ermittelt mit dem Orbscan II höhere Werte als der „Goldstandard“ der topographischen Ultraschallpachymetrie aufwies. Ein akustischer Korrekturfaktor (UÄF, Ultraschall-Äquivalenzfaktor) wurde eingeführt, um diesen Unterschied auszugleichen (UÄF = 0,92). Damit konnten die gemessenen Diskrepanzen zwischen beiden Messmethoden verringert werden [53]. Damit die Messwerte der CCT verschiedenerer Studien verglichen werden können, ist die Kenntniss des verwendeten Untersuchungsverfahrens und die Anwendung des UÄF von Bedeutung.

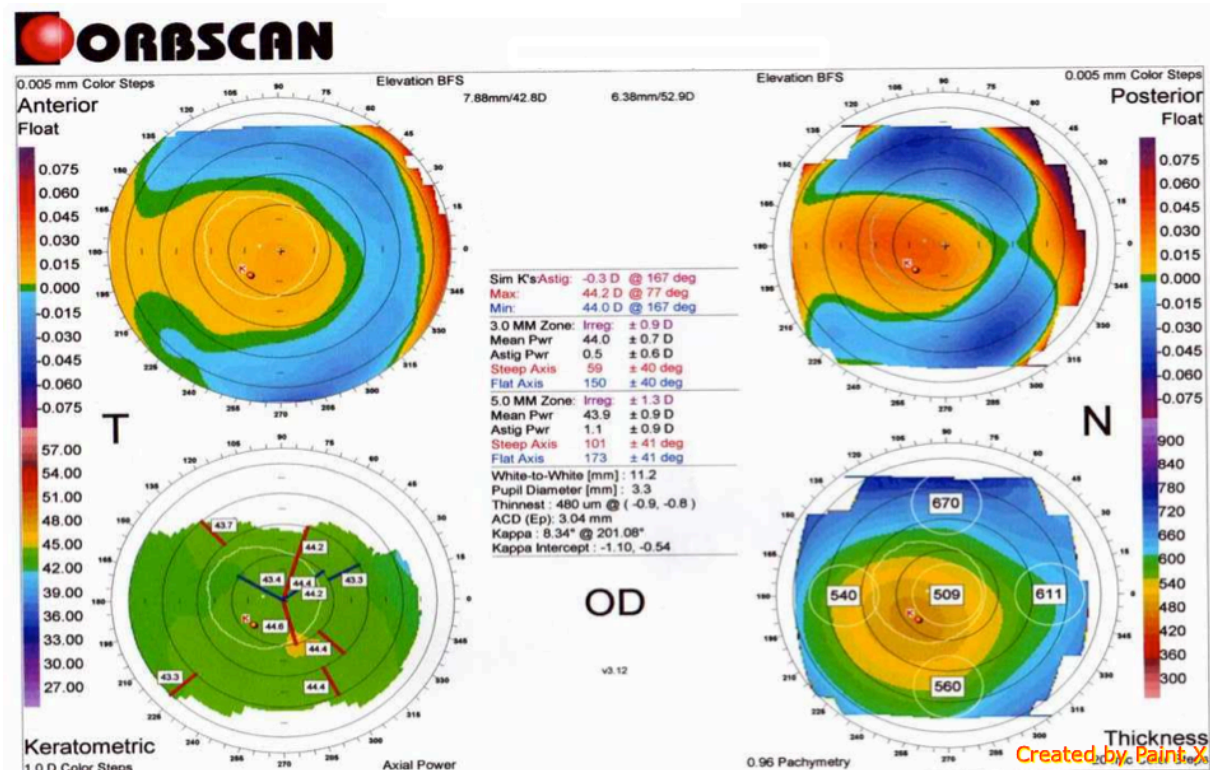


Abbildung 13: Vierfelderdarstellung der Messergebnisse mit dem Orbscan II

2.7 Messung der Hornhautendothelzellzahl

Die Hornhautendothelzellmessung erfolgte mit dem Non-Kontaktspekularmikroskop (Konan Noncon Robo SP 8000, Konan, Japan). Bei dem von uns in dieser Studie angewandten Messgerät wird ein Videoendothelbild mittels Framegrabber direkt in ein digitalisiertes Computerbild überführt. Die besondere Patientenfreundlichkeit wird durch die Durchführung der Messung unterstützt, da die Hornhaut nicht berührt und damit die Gefahr einer Schädigung des Epithels nicht gegeben ist. Die an das Mikroskop angeschlossene Kamera ermöglicht die Endothelaufnahme. Mit dem integrierten Zählprogramm kann die Aufnahme dann über den Monitor bearbeitet werden. Die Zellen werden über eine definierte Fläche der Fotoaufnahme ausgezählt. Somit wird die Anzahl der Endothelzellen pro Quadratmillimeter automatisch errechnet. Mit Hilfe eines angeschlossenen Druckers entsteht der folgende Ausdruck (Abbildung 14).

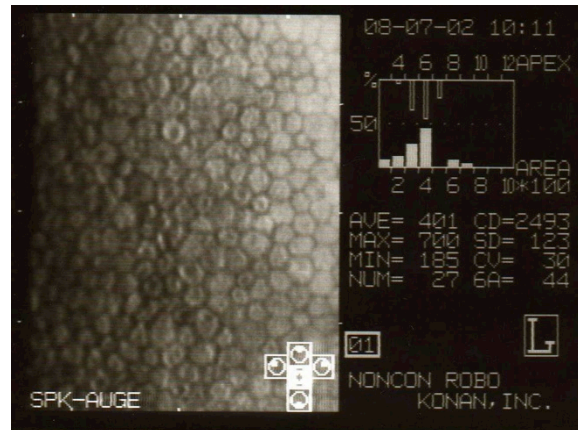


Abbildung 14: Ausdruck der Endothelzellmessung

2.8 Messung der Biometrie der Hornhaut mit dem Ocular Response Analyzer (ORA®) der Firma Reichert Ophthalmic Instruments

Der ORA untersucht mit Hilfe eines bidirektionalen dynamischen Applanationsprozesses die Verformungseigenschaften der Hornhaut. Mit einem kurzen an- und abschwellenden Luftstrom von 20 ms wird die Hornhaut verformt. Diese Veränderungen werden mit einem elektrooptischen System registriert. Bei anschwelldem Luftstoß wird die Hornhaut zunächst applaniert. Der erste entstehende Druckwert wird bei einem definierten Zeitpunkt der Applanation bei Einwärtsbewegung registriert. Anschließend wird mit vorgegebener Kraft der Luftstoß weiter appliziert und dann gestoppt. Bei abschwelldem Luftstrom geht die Hornhaut sukzessive in ihre ursprüngliche Form zurück. Bei Auswärtsbewegung der Hornhaut kommt es aufgrund der viskösen Eigenschaften zu einer zeitlichen Verzögerung. Somit wird der definierte Applanationszeitpunkt wie bei Einwärtsbewegung bei einem niedrigeren Druckwert des Luftstoßes erreicht. Die Differenz dieser beiden Druckwerte ergibt die corneale Hysterese (CH) als Maß für die visköse Dämpfung des Gewebes, die vor allem durch den Gehalt und die Viskosität der Glukosaminoglykane und Proteoglykane sowie durch die Kollagen-Matrix-Wechselwirkung verursacht wird [54]. Über einen Algorithmus errechnet das Gerät weitere Parameter: Aus den Mittelwerten der zwei gemessenen Applanationsdrucke wird der IOP_g (IOP = intraocular pressure; Augeninnendruck), der mit dem Goldstandard der Applanationstonometrie nach Goldmann verglichen werden kann, angegeben. Weiterhin wird unter Berücksichtigung der IOP - und Applanationskurven der corneal kompensierte IOP (IOP_{cc} , hornhautunabhängiger

Augeninnendruck), der von den Hornhauteigenschaften weniger beeinflusst wird als bei vergleichbaren Messmethoden, und der corneale Resistenzfaktor (CRF) errechnet. Der CRF charakterisiert den Gesamtwiderstand der Hornhaut gegen Verformung, der sich aus der viskösen Dämpfung und dem elastischen Widerstand zusammensetzt [55].

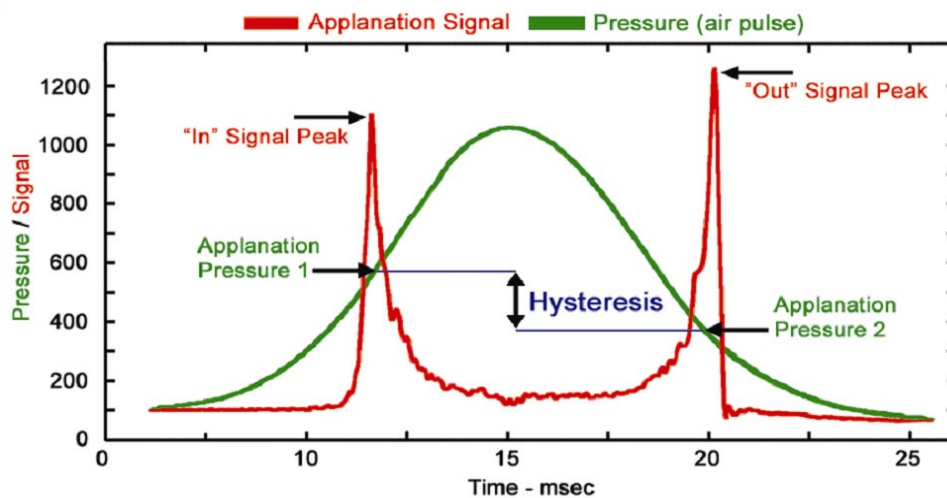


Abbildung 15: Prinzip des Ocular Response Analyzers (ORA[®]) [56].



Abbildung 16: Untersuchung einer Patientin vor dem Ocular Response Analyzer (ORA[®])

2.9 Messung des Augendruckes und der okulären Pulsamplitude mit der dynamischen Konturtonometrie (Pascal[®], DCT)

Die dynamische Konturtonometrie wurde mit dem Pascal[®] (FA Swiss Microtechnology AG, Port, Schweiz) durchgeführt. Mit diesem Gerät ist eine nicht invasive, direkte, transcorneale intraokulare Druckmessung möglich [57,58]. Die Messung ist nach derzeitiger Kenntnis unabhängig von biomechanischen cornealen

Eigenschaften wie Hornhautdicke [59], Hydratationszustand der Hornhaut, Alter und individueller Rigidität, so dass keine Korrektur der spezifischen Hornhautparameter erfolgen muss. Das zugrundeliegende Prinzip ist eine oberflächenunabhängige Druckmessung, die erreicht wird, wenn die Hornhaut eine definierte Krümmung aufweist. Dafür wurde ein spezielles Druckmessköpfchen mit einer konkaven Kontaktoberfläche entwickelt (Abbildung 17). Das Sensorköpfchen weist eine Krümmung von 10,5 mm auf und hat eine Gesamtoberfläche von 7,0 mm². Hornhautkrümmungen zwischen 5,0-10,4 mm und zentrale Hornhautdicken zwischen 300-700µm können kompensiert werden [60]. Ein digital integrierter Sensor im Druckmesskopf erlaubt eine direkte Messung des IOP. Die korrekte Messposition des Kölbchens wird durch ein akustisches Signal in Form von verschiedenen Tonhöhen bei der Messung verschiedener Werte des IOP erreicht. Der integrierte Sensorkopf entwickelt ein elektrisches Signal, welches der Höhe des gemessenen IOP entspricht. Der gemessene Wert wird automatisch berechnet und wird auf einem digitalen Bildschirm angezeigt. Für die Messung ist eine Fixation des zu untersuchenden Auges des Patienten von 4-5 Sekunden notwendig. Somit ist eine Messung bei Patienten mit Nystagmus nicht möglich.



Abbildung 17: Tonometermesskölbchen der dynamischen Konturtonometrie (Pascal®) [61].

Weiterhin wird durch dieses Messverfahren die okuläre Pulsamplitude (OPA) erfasst, welche ebenfalls in mmHg angegeben wird. Dieser Wert repräsentiert die Differenz zwischen dem mittleren systolischen und diastolischen IOP [62]. Der pulsatile Charakter des IOP wird durch das Blutvolumen erklärt, welches mit jedem Herzschlag in die Gefäße des Auges transportiert wird. Die OPA gilt als indirekte Messgröße für die choroidale Durchblutung und reflektiert den okulären Blutfluss [63,

64,65], da die Aderhautperfusion ca. 80% der gesamten okulären Durchblutung entspricht. Zur Durchführung der Messung positioniert sich der Patient vor der Spaltlampe, an der das Gerät montiert ist. Dem Patienten wird vor der Messung ein Lokalanästhetikum (Proparacain) appliziert. Vor der Messung wird dem Messkölbchen eine flexible, farblose, sterile Kunststoffkappe übergezogen, welche bei jedem Patienten gewechselt wird, um so Infektionen zu vermeiden. Dabei ist zu beachten, dass so wenig wie möglich Luft zwischen Kunststoffkappe und Messsensor gelangt. Das Messkölbchen wird mittels Spaltlampe vorsichtig mit der Hornhaut in Verbindung gebracht. Das Gerät beginnt automatisch den IOP sowie die OPA mit 100 Druckmesswerten pro Sekunde zu ermitteln. Der Mittelwert wird dann am Display angezeigt. Der Qualitätsfaktor der Messungen erscheint zusätzlich in „Q“-Angaben von 1-5 auf dem Display. Stufe 1 bedeutet ein sehr gutes Messergebnis, Stufe 5 hat ein sehr schlechtes Qualitätsmerkmal. In unserer Studie wurden ausschließlich Messwerte der Qualitätsstufe 1 verwendet. Weiterhin wurde zur Auswertung der Mittelwert aus 3 Einzelmessungen (mit „Q“ 1) verwendet.



Abbildung 18: Proband während der Messung mit dem Pascal®

2.10 Datenverarbeitung und Statistik

Die Übertragung der erhobenen Daten des jeweils randomisierten Auges zur statistischen Auswertung erfolgte in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel[®] 2007 (Firma Microsoft, Redmond, USA). Die so erhaltenen Tabellen wurden dann in SPSS Statistics, Version 19 (SPSS Inc.) überführt und statistisch ausgewertet [66]. Die Untersuchung der Unterschiede zwischen erkrankten und gesunden Personen hinsichtlich diverser Zielgrößen wird mit Hilfe von nichtparametrischen Verfahren durchgeführt, da bei einem Großteil der Zielgrößen keine Normalverteilung vorlag. Die verwendeten statistischen Verfahren beschränken sich somit auf den Mann-Whitney-U-Test und den Korrelationskoeffizienten nach Spearman.

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein nichtparametrisches Verfahren, welches Unterschiede zwischen zwei Gruppen (gesund und erkrankt) hinsichtlich eines ordinal skalierten Merkmals nachweist. Bei diesem Verfahren wird eine sogenannte Rangtransformation vorgenommen. Die Messwerte werden aufsteigend sortiert und anschließend fortlaufend, beginnend beim kleinsten Wert, durchnummeriert (in die so genannten Ränge). Bei dem Mann-Whitney-U-Test beispielsweise werden die Mittelwerte dieser Ränge in den beiden Gruppen „Kontrolle“ und „Rheumapatienten“ gebildet (die mittleren Ränge). Die Gruppe, die tendenziell die höheren Werte aufweist, hat auch die höheren mittleren Ränge und ebenfalls auch in der Regel den höheren Median. Durch die Rangtransformation spielen die absoluten Beträge der Ursprungswerte keine Rolle, sondern nur, wie viele Werte größer und wie viele Werte kleiner sind. Ausreißer oder Extremwerte, welche den Mittelwert und die Standardabweichung stark verzerren würden, werden dementsprechend anders berücksichtigt. Im Zusammenhang mit nichtparametrischen Verfahren sollte daher eher der Median bevorzugt werden, da dieser unabhängig von Ausreißern und Extremwerten ist.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman ist eine statistische Messzahl für einen monotonen Zusammenhang zwischen zwei ordinal skalierten Merkmalen X und Y. Er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Je größer bzw. kleiner der Wert dabei ist, desto stärker bzw. geringer ist dieser monotone Zusammenhang. Ein positiver Wert kennzeichnet einen positiven und ein negativer Wert einen negativen monotonen Zusammenhang. Ist der Korrelationskoeffizient 0 so besteht kein monotoner Zusammenhang.

Ein Test liefert signifikante Ergebnisse, wenn der P-Wert in der Spalte „Signifikanz“ kleiner gleich (standardmäßig) 0,05 ist. In diesem Fall wird die Hypothese verworfen

und die Alternativhypothese gilt als statistisch erwiesen. Ist der Wert größer als 0,05 kann die Hypothese nicht verworfen werden. Daraus kann man jedoch nicht schließen, dass damit die Hypothese gilt. Vielmehr wäre die korrekte Aussage: Bei der vorliegenden Datenlage (Fallzahl, Unterschiede in den Gruppen) kann die Alternativhypothese nicht als statistisch signifikant verifiziert werden [67].

Die allgemeine Vorgehensweise der Analyse wird in den folgenden Schritten beschrieben. Zuerst wird die Stichprobe mit Hilfe der deskriptiven Statistik zusammengefasst, um grundlegende Aussagen treffen zu können. Im Anschluss an die deskriptiven Statistiken soll untersucht werden, ob es Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Rheumapatienten gibt. Diese Analyse wird sich auf mehrere Abschnitte verteilen, in denen jeweils nach der Thematik gruppierte Merkmale ausgewertet werden. Nachdem die Gruppen verglichen wurden, soll es ein weiteres Anliegen der Analyse sein, die Zusammenhänge zwischen den erfassten Messwerten zu untersuchen. Das Ziel dieser Teilanalyse besteht nun darin, mögliche Gesetzmäßigkeiten zwischen den Messwerten zu erkennen. Als statistische Methode dient dazu die Korrelation nach Spearman. Mit dieser Vorgehensweise soll zum einen die Frage beantwortet werden, ob es Unterschiede zwischen den Gruppen gibt (Mann-Whitney-U-Test), als auch inwiefern die Messwerte voneinander abhängen (Korrelation).

Zur Veranschaulichung des Vergleichs der erhobenen Daten zwischen den beiden Patientenkollektiven wurden Boxplots verwendet. Die Box des Boxplots ist durch ordnungsstatistische Maßzahlen charakterisiert und erlaubt somit die Darstellung einer geordneten Reihe. Die Maßzahlen in den Boxplots werden in der Abbildung 19 dargestellt. Zusätzlich sind Ausreißer und Extremwerte darstellbar. Der Median teilt die Reihe in zwei gleich große Hälften ein, wobei 50 % der Werte oberhalb und die restlichen 50 % unterhalb des Medians liegen.

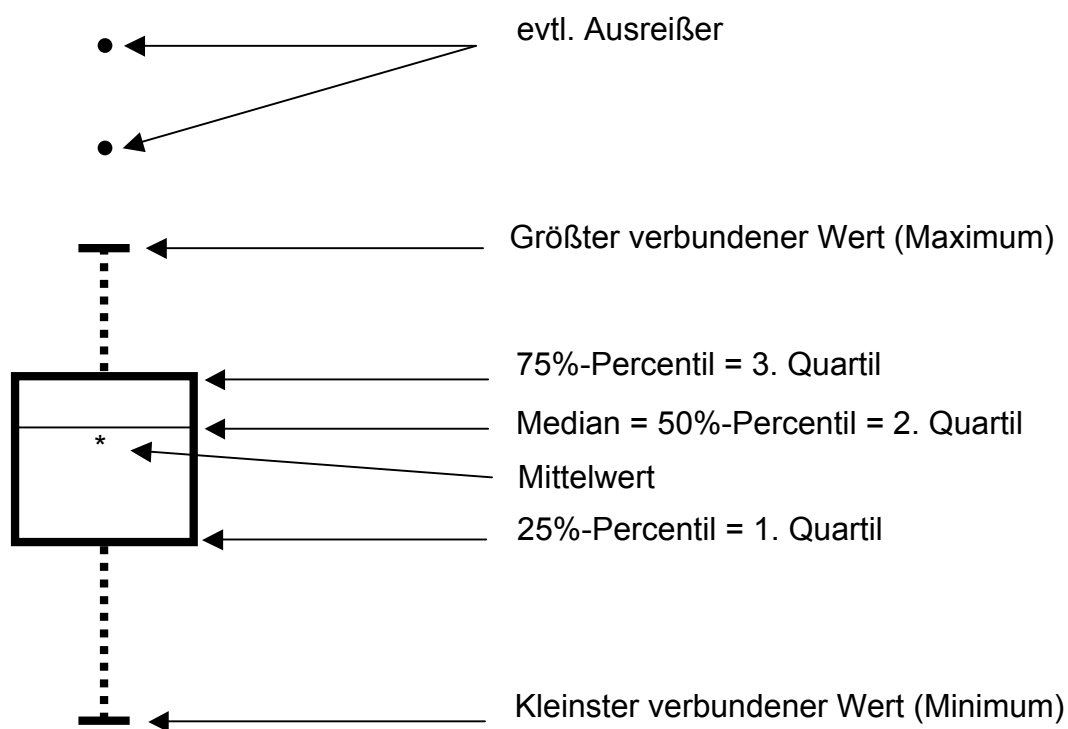


Abbildung 19: Veranschaulichung erhobener Daten mit Hilfe eines Boxplots

Bei der Planung dieser klinischen Prüfung wurden für die konfirmatorische Analyse folgende Hypothesen aufgestellt:

H_0 (Nullhypothese): Die Biomechanik der Hornhaut unterscheidet sich nicht zwischen Patienten mit einer seit mindestens 10 Jahren bestehender rheumatoiden Arthritis und gesunden Kontrollen gegen

H_1 (Alternativhypothese -zweiseitig): Die Biomechanik der Hornhaut unterscheidet sich zwischen Patienten mit einer seit mindestens 10 Jahren bestehender rheumatoiden Arthritis und gesunden Kontrollen.

Primärer Endpunkt ist die Messung der Biomechanik der Hornhaut. Sekundäre Endpunkte sind die Hornhautdicke, die Endothelzellzahl, die Applanationstonometrie nach Goldmann, die dynamische Konturtonometrie, die Messung der hornhaut-kompensierten Augendruckwerte sowie der Augeninnendruck ähnlich der Goldmann-Werte.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe

Für die Gruppe der Patienten wurde eine Kontrollgruppe nach Alter und Geschlecht gematcht. Die Gruppen unterscheiden sich daher nicht signifikant. Eine gute Vergleichbarkeit der erhobenen Daten entsteht durch die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien, so dass Veränderungen aufgrund der RA gut herausgearbeitet werden können.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

	%	N
Kontrollgruppe	51,9%	41
Rheuma-Patienten	48,1%	38
Summe	100,0%	79

Tabelle 3: Aufteilung der gesamten untersuchten Probanden

Während des gesamten Studienzeitraums wurden insgesamt 92 Probanden untersucht. Jedoch wurden nur die Daten von insgesamt 79 Teilnehmern ausgewertet, da die genannten Einschlusskriterien von 13 Teilnehmern (14,13%) nicht erfüllt wurden. In die Gruppe der Rheumapatienten konnten 38 Probanden eingeschlossen werden. Die Kontrollgruppe bestand aus 41 Studienteilnehmern. Die Geschlechtsverteilung der beiden Gruppen gestaltete sich ähnlich. Während in der Rheumagruppe 31 Frauen (81,6%) und 7 Männer (18,4%) untersucht wurden, waren es in der Kontrollgruppe 31 Frauen (75,6%) und 10 Männer (24,4%). Dieser Unterschied ist für die Studie nicht von Bedeutung, da geschlechtsspezifische Unterschiede nicht zu erwarten sind.

	Gruppe					
	Total		Kontrollgruppe		Rheuma-Patienten	
	%	N	%	N	%	N
Männlich	21,5%	17	24,4%	10	18,4%	7
Weiblich	78,5%	62	75,6%	31	81,6%	31
Summe	100,0%	79	100,0%	41	100,0%	38

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung des gesamten Teilnehmerkollektivs

	Total	Gruppe	
		Kontrollgruppe	Rheuma-Patienten
MW	56,32	55,24	57,47
STABW	4,38	3,39	5,04
MED	56,00	55,00	59,50
MIN	47,00	49,00	47,00
MAX	64,00	64,00	64,00
N	79	41	38

Tabelle 5: Alter in Jahren des gesamten Patientenkollektivs

Das durchschnittliche Alter aller 79 untersuchten Personen beträgt 56,32 Jahre. Die berücksichtigten Personen der Kontrollgruppe weisen ein Alter zwischen 49 und 64, sowie einen Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (STABW) des Alters von $55,24 \pm 3,39$ Jahren auf. Die Rheumapatienten sind mit einem Mittelwert von $57,47 \pm 5,04$ Jahren durchschnittlich 2 Jahre älter (Abbildung 20). Die Gruppen unterscheiden sich bezüglich der Altersverteilung nicht signifikant ($p= 0,47$).

3.2 Randomisierung des Studienauges

Insgesamt wurden 40 linke (50,6%) und 39 rechte (49,4%) Augen untersucht. Von den 38 Rheuma-Patienten wurden 17 Patienten (44,7%) am linken und 21 Patienten (55,3%) am rechten Auge untersucht. Analog wurden bei der Kontrollgruppe 23 Patienten (56,1%) am linken und 18 Patienten (43,9%) am rechten Auge untersucht (Abbildung 21). Da bei gepaarten Organen nur eines der beiden Organe in die statistische Auswertung eingeschlossen werden darf, erfolgte die Auswahl des rechten oder linken Auges zufällig.

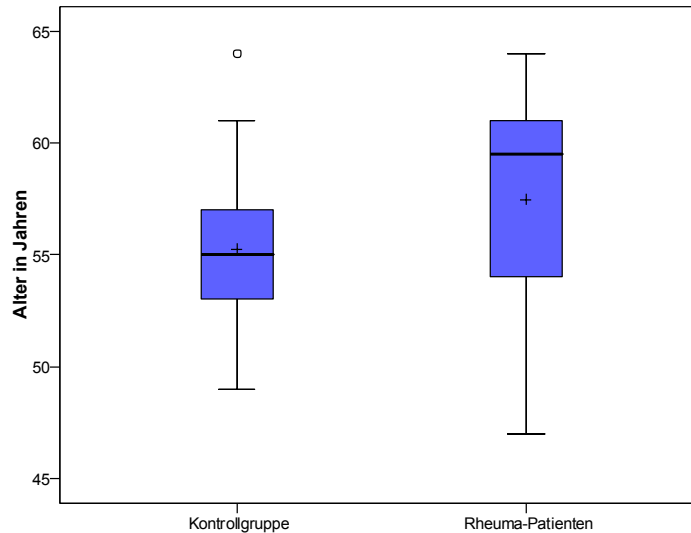


Abbildung 20: Altersverteilung der untersuchten Patienten. Die Rheumapatienten sind durchschnittlich 2 Jahre älter als die Kontrollgruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich nicht. (0 = Extremwert; * = Ausreißer; dicker Balken = Median; Oberkante Kästchen = 75. Perzentil; Unterkante Kästchen = 25. Perzentil; oberster dünner Balken = Maximum; unterster dünner Balken = Minimum)

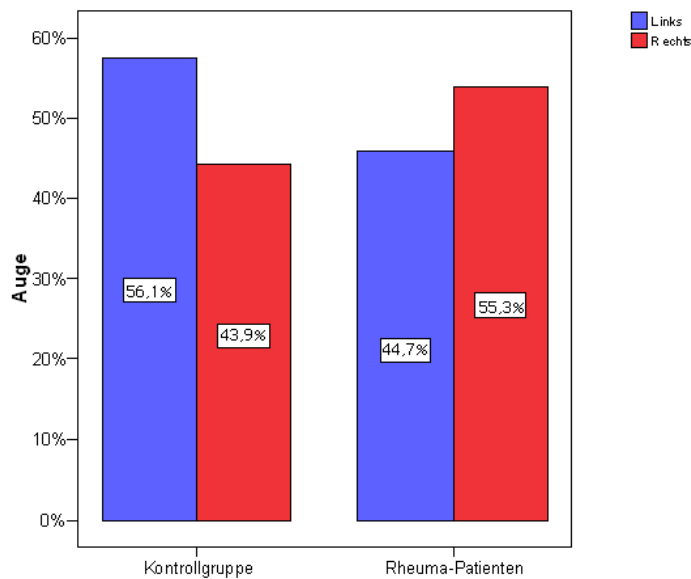


Abbildung 21: Anzahl und Seite der untersuchten Augen

3.3 Charakterisierung der Patienten mit RA

Wie bereits im Abschnitt Versuchsteilnehmer und Methoden erwähnt, wurde die Anamnese bei den Patienten mit RA erweitert, um den Schweregrad der Erkrankung genauer zu klassifizieren. Als Einschlusskriterium wurde eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von durchschnittlich 10 Jahren gewählt, da die Hornhaut als bradytrophes Gewebe nur langsamen Veränderungen unterliegt. Tabelle 6 (siehe Anhang) zeigt eine Erkrankungsdauer von $MW \pm STABW = 11,37 \pm 7,56$ Jahren. Die

Schmerzdauer der Patienten mit RA liegt durchschnittlich bei $10,18 \pm 3,71$ Jahren (Tabelle 7, siehe Anhang).

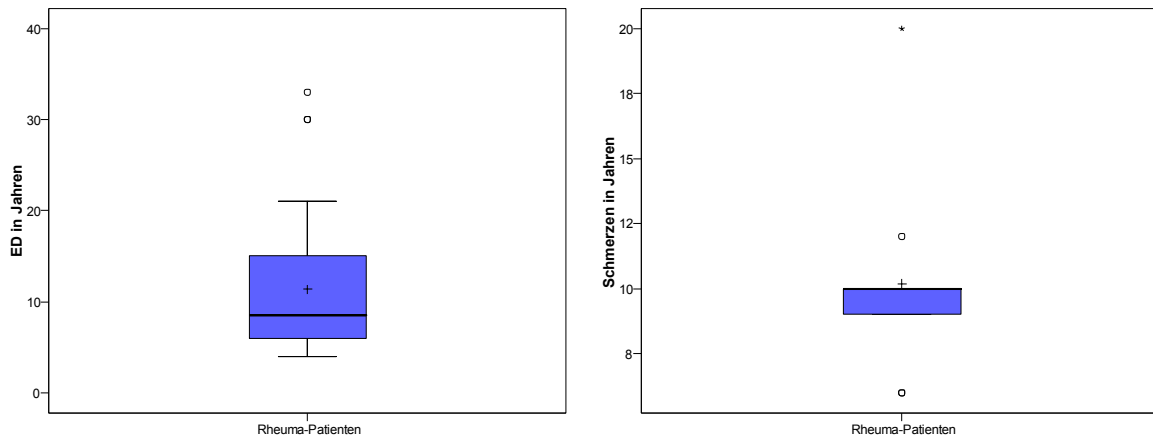


Abbildung 22: Darstellung der Erstdiagnose in Jahren (ED) und Schmerzen in Jahren bei Patienten mit RA als Boxplot. Die Darstellungen zeigen eine durchschnittliche Erkrankungsdauer sowie Dauer der Schmerzen von mehr als 10 Jahren.

Das Maximum der Erkrankung in Jahren wird in der Gruppe der Frauen mit 33 Jahren und einer maximalen Schmerzdauer von 20 Jahren angegeben. In der Gruppe der untersuchten Männer wird eine maximale Erkrankungsdauer von 20 Jahren mit einer maximalen Schmerzdauer von 10 Jahren anamnestisch erhoben (Abbildung 22).

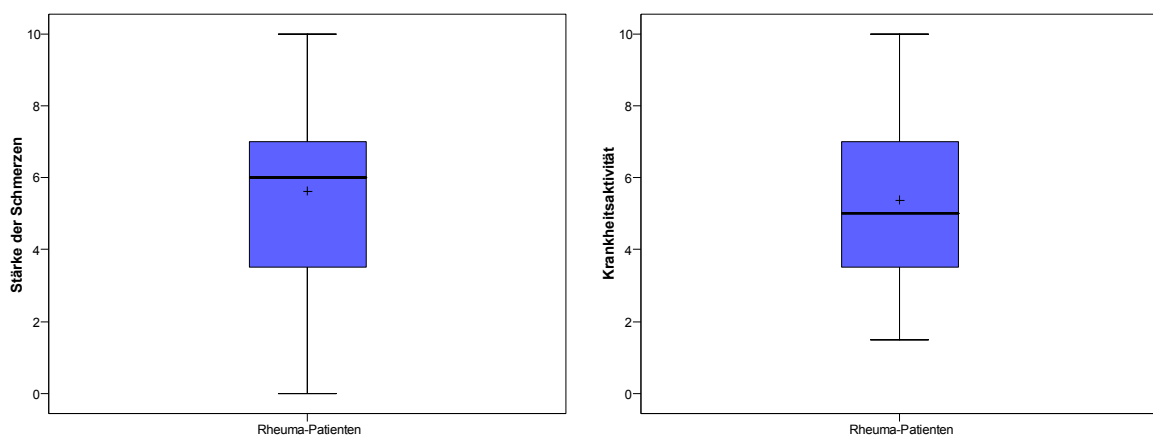


Abbildung 23: Stärke der Schmerzen und Krankheitsaktivität der Patienten mit RA

Mit der Numerischen Rating Skala (NRS-11) mit den Parametern „Schmerz in den letzten 7 Tagen“ und der „Krankheitsaktivität“ sollte der subjektive Gesundheitszustand näher charakterisiert werden (Tabelle 8, 9, siehe Anhang). Der MW \pm STABW der Stärke der Schmerzen liegt bei $5,62 \pm 2,25$. Dabei wurde von den untersuchten Patienten mit RA

sowohl ein Minimum von 0 (= „keine Schmerzen“) angegeben als auch der maximale Punktwert von 10 (= „unerträgliche Schmerzen“). Der MW \pm STABW der Krankheitsaktivität von $5,38 \pm 2,10$ lag in einem ähnlichen Bereich. Hier wurde ebenfalls u.a. das Maximum des möglichen Wertes („sehr aktiv“) angegeben.

Die Morgensteifigkeit stellt eines von 7 Klassifikationskriterien der RA dar. Dieses Kriterium gilt als erfüllt, wenn die Gelenksteifigkeit über eine Stunde andauert und sich über einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen erstreckt. Von den untersuchten Patienten litten 86,8% an Morgensteifigkeit. Nur 13,2% waren symptomfrei. Bezüglich des Auftretens der Morgensteifigkeit ergab sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied (Tabelle 10). Die Dauer der Gelenksteifigkeit betrug in der Gruppe der untersuchten Frauen im Mittel 63,33 Minuten. Die Gruppe der Männer gab eine deutlich geringere Dauer an. Hier betrug der Mittelwert 27,67 Minuten (Tabelle 11).

	Geschlecht					
	Total		Männlich		Weiblich	
	%	N	%	N	%	N
ja	86,8%	33	85,7%	6	87,1%	27
nein	13,2%	5	14,3%	1	12,9%	4
Summe	100,0%	38	100,0%	7	100,0%	31

Tabelle 10: Morgensteifigkeit der Patienten mit RA. Es zeigt sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied.

	Geschlecht		
	Total	Männlich	Weiblich
	MW	56,85	27,67
STABW	45,78	14,38	47,96
MED	45,00	30,00	45,00
MAA	33,10	8,89	36,79
MIN	1,00	1,00	10,00
MAX	180,00	45,00	180,00
N	33	6	27

Tabelle 11: Dauer der Gelenksteifigkeit in Minuten bei Patienten mit RA. Die männlichen Patienten geben eine deutlich geringere Dauer der Gelenksteifigkeit im Vergleich zu den weiblichen Patienten an.

Mit dem Disease Activity Score wurde die Anzahl der geschwollenen Gelenke und die Anzahl der schmerzhaften Gelenke erfragt, um vergleichbare Werte zur Charakterisierung der Erkrankung zu erhalten. Insgesamt ist eine maximale Angabe von

28 Gelenken möglich. Der MW \pm STABW der Anzahl der schmerzhaften Gelenke betrug $16,66 \pm 9,25$, wobei die Gruppe der Frauen eine höhere Anzahl als die Gruppe der Männer angab (w:m = 17,19:14,29). Die Anzahl der geschwollenen Gelenke zeigte sich mit einem MW \pm STABW von $12,89 \pm 8,79$ geringer ausgeprägt. Auch hier gaben die Männer eine geringere Anzahl der geschwollenen Gelenke an (w:m = 13,77: 9,0). Der Maximalwert der Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke liegt in der Gruppe der Männer und Frauen gleich bei 28 Gelenken (Tabelle 12, 13).

	Total	Geschlecht	
		Männlich	Weiblich
MW	16,66	14,29	17,19
STABW	9,25	10,18	9,13
MED	17,00	16,00	17,00
MAA	7,83	8,53	7,68
MIN	,00	3,00	,00
MAX	28,00	28,00	28,00
N	38	7	31

Tabelle 12: Disease Activity Score 28, Anzahl der schmerzhaften Gelenke (TJC = tender joint count). Frauen geben eine höhere Anzahl schmerzhafter Gelenke an.

	Total	Geschlecht	
		Männlich	Weiblich
MW	12,89	9,00	13,77
STABW	8,79	9,64	8,50
MED	12,00	9,00	13,00
MAA	7,41	6,57	7,25
MIN	,00	,00	,00
MAX	28,00	28,00	28,00
N	38	7	31

Tabelle 13: Disease Activity Score 28, Anzahl der geschwollenen Gelenke (SJC = swollen tender joint). Frauen geben auch hier im Vergleich mit den Männern eine höhere Anzahl geschwollener Gelenke an.

Die Funktionskapazität in Prozent ergibt sich aus der Auswertung des Funktionsfragebogens Hannover. Die Befragung bezüglich der Bewegungsfunktion bei Alltagsaktivitäten bezieht sich auf den aktuellen Krankheitszustand der letzten 7 Tage. Die Prozentzahl errechnet sich aus der in Abschnitt 2.2.5 (Seite 33) aufgeführten Formel.

Der MW \pm STABW der Funktionskapazität beträgt $60,79 \pm 18,93\%$ (Tabelle 14). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied ergab sich nicht.

	Total	Geschlecht	
		Männlich	Weiblich
MW	60,79	61,86	60,55
STABW	18,93	25,87	17,54
MED	59,50	53,00	61,00
MAA	15,16	21,55	13,76
MIN	27,00	33,00	27,00
MAX	100,00	100,00	100,00
N	38	7	31

Tabelle 14: Funktionskapazität in Prozent (%) bei Patienten mit RA. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied ergibt sich nicht.

	Gruppe	
	Kontrollgruppe	Rheuma-Patienten
unkorrigierte Sehschärfe in log-MAR (Median \pm maA)	0,15 \pm 0,42	0,18 \pm 0,44
korrigierte Sehschärfe in log-MAR (Median \pm maA)	0 \pm 0,06	0 \pm 0,05
sphärisches Äquivalent in dpt (Median \pm maA)	0,50 \pm 1,47	0,38 \pm 1,60
Cup-Disc-Ratio (Median \pm maA)	0,60 \pm 0,16	0,60 \pm 0,12

Tabelle 15: Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchungen, maA = mittlere absolute Abweichung)

3.4 Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchungen

Die Prüfung auf Normalverteilung der ophthalmologischen Erhebungen beider Gruppen erfolgte mit dem Shapiro-Wilk-Test und einer grafischen Kontrolle mittels Histogrammen/ Boxplots. Bei den Merkmalen aus Tabelle 15 traten Abweichungen der Normalverteilung auf, sodass nichtparametrische Verfahren zur Anwendung kamen. Wir verwenden den Mann-Whitney-U-Test zur Analyse der Gruppenunterschiede zwischen Kontrollgruppe und Rheuma-Patienten hinsichtlich verschiedener ordinaler

Merkmale. Für die Interpretation der Testergebnisse wird der Median benutzt. Der Median der Sehschärfe ohne Korrektur beträgt in der Rheumagruppe 0,67 und in der Kontrollgruppe 0,70. Die korrigierte Sehschärfe beider Gruppen beträgt 1,0. Das entspricht einem vollen Visus. Das sphärische Äquivalent liegt in der Gruppe der Kontrollen gering höher als in der Gruppe der Patienten mit RA. Der Median der Cup-Disc-Ratio liegt in den beiden untersuchten Gruppen gleich bei 0,6.

In wissenschaftlichen Arbeiten wird der Visuswert als logMAR-Wert angegeben, als sogenannter "Minimum Angle of Resolution". Hierbei wird der Kehrwert des Visus gebildet ($MAR = 1 / \text{Sehschärfe}$). Die Winkelminuten des Landoldtringes werden logarithmiert und als Sehschärfe in logarithmischer Abstufung angegeben ($\log MAR = \log (1/\text{Sehschärfe})$) [68].

Merkmal	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Signifikanz
Sehschärfe ohne Korrektur	Kontrollgruppe	41	40,35	0,889
	Rheuma-Patienten	38	39,62	
	Gesamt	79		
Sehschärfe mit Korrektur	Kontrollgruppe	41	44,15	0,055
	Rheuma-Patienten	38	35,53	
	Gesamt	79		
Sphärisches Äquivalent in dpt	Kontrollgruppe	41	38,98	0,683
	Rheuma-Patienten	38	41,11	
	Gesamt	79		
cup-disc-ratio	Kontrollgruppe	41	40,74	0,761
	Rheuma-Patienten	38	39,20	
	Gesamt	79		

Tabelle 16: Erhebung der Signifikanz im Vergleich der Rheuma-Patienten und der Kontrollgruppe hinsichtlich der ophthalmologischen Untersuchung. Mit dem Mann-Whitney-U-Test ergibt sich bezüglich der Sehschärfe, dem sphärischen Äquivalent und der cup-disc-ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden zu untersuchenden Gruppen.

Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 ergab sich hinsichtlich der ophthalmologischen Messergebnisse zwischen der Rheumagruppe und der Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 16).

3.4.1 Ergebnisse der Hornhautdaten

Durch die Annahme der Normalverteilung nach Durchführung des Shapiro-Wilk-Tests werden in der Darstellung der Ergebnisse der Hornhautdaten die Mittelwerte mit den dazugehörigen Standardabweichungen verwendet.

In der Gruppe der Rheumapatienten liegt der MW \pm STABW der cornealen Hysterese (CH) bei $11,74 \pm 1,35$ mmHg und in der Kontrollgruppe (K) bei $11,32 \pm 1,46$ mmHg. Das Minimum und das Maximum der Werte liegen in der Gruppe der Patienten mit RA höher (Minimum: RA 9,40 mmHg, K 7,90 mmHg; Maximum RA 15,70 mmHg, K 14,30 mmHg). Auch das 25%-Perzentil und das 75%-Perzentil liegen in der Gruppe der Patienten mit RA höher (Tabelle 17, siehe Anhang).

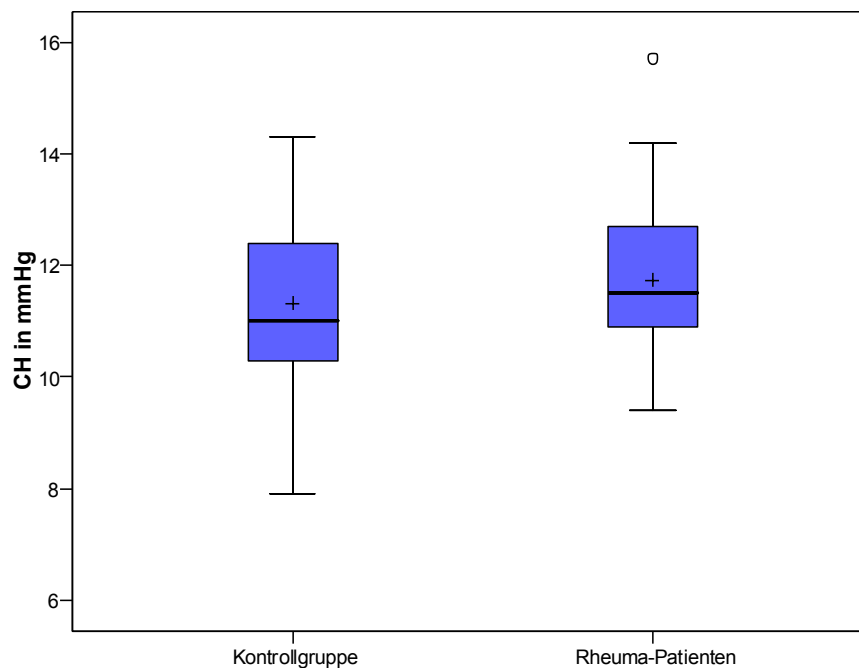


Abbildung 24: Boxplot der cornealen Hysterese (CH), Kontrollgruppe versus Rheumapatienten. Der MW \pm STABW der beiden Gruppen unterscheidet sich im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant. Der P-Wert beträgt 0,174 und ist damit $\geq 0,05$.

Der corneale Resistenzfaktor (CRF) beträgt in der Gruppe der Patienten mit RA $11,41 \pm 1,68$ mmHg und in der Kontrollgruppe $10,80 \pm 1,37$ mmHg (MW \pm STABW). Das Maximum des CRF liegt in der Gruppe der Patienten mit RA höher als bei den Kontrollen (RA 16,10 mmHg, K 13,70 mmHg). Auch das 75%-Perzentil liegt in der Gruppe der Patienten mit RA höher als in der Kontrollgruppe (Tabelle 18, siehe Anhang).

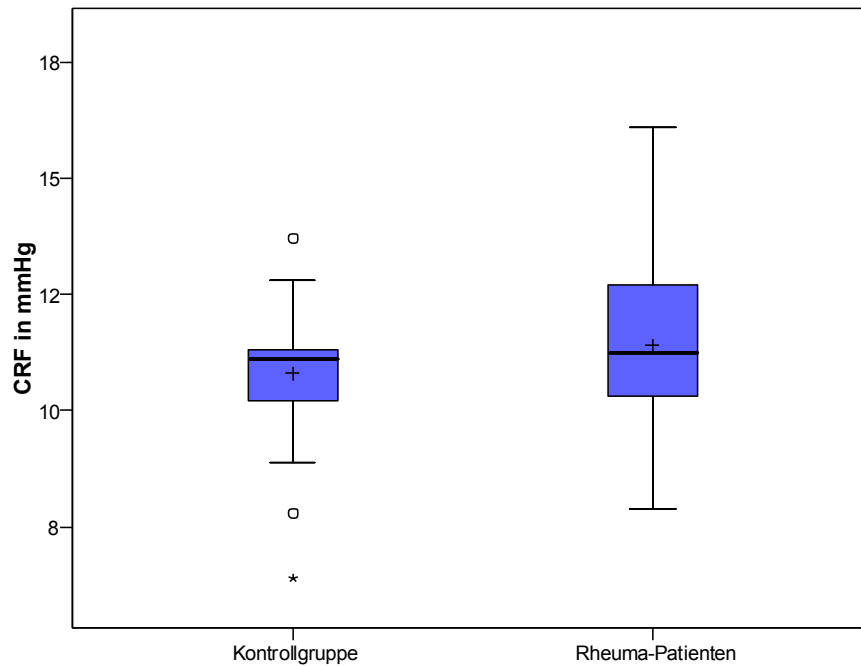


Abbildung 25: Boxplot des cornealen Resistenzfaktors (CRF), Kontrollgruppe versus Rheumapatienten. Der MW \pm STABW der beiden Gruppen unterscheidet sich im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant. Der P-Wert beträgt 0,143 und ist damit \geq 0,05.

Der MW \pm STABW der Hornhautdicke aller untersuchter Personen beträgt $578,13 \pm 38,32 \mu\text{m}$ mit einem Minimum von $466 \mu\text{m}$ und einem Maximum von $677 \mu\text{m}$. Der MW \pm STABW der Gruppe der Rheumapatienten beträgt $584,95 \pm 37,44 \mu\text{m}$, wobei die Kontrollgruppe einen etwas geringeren Wert von $571,80 \pm 38,49 \mu\text{m}$ zeigt. Das 75%- und das 25%-Perzentil zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit RA geringfügig höher als in der Kontrollgruppe (Tabelle 19, siehe Anhang).

Der MW \pm STABW der Endothelzelldichte beträgt in der Rheumagruppe $2358,89 \pm 409,46 \text{ Zellen}/\text{mm}^2$. In der Kontrollgruppe wurden $2.434,76 \pm 348,38 \text{ Zellen}/\text{mm}^2$ gemessen. Das Minimum der gemessenen Werte liegt bei beiden Gruppen etwa gleich (RA: $1808 \text{ Zellen}/\text{mm}^2$, K: $1869 \text{ Zellen}/\text{mm}^2$). Das Maximum der Endothelzelldichte liegt in der Gruppe der Erkrankten höher (RA: $3649 \text{ Zellen}/\text{mm}^2$, K: $3322 \text{ Zellen}/\text{mm}^2$). Das 25%-Perzentil ist in der Gruppe der Rheumapatienten geringer als in der Kontrollgruppe (RA: $2008 \text{ Zellen}/\text{mm}^2$, K: $2192 \text{ Zellen}/\text{mm}^2$). Das 75%-Perzentil liegt in beiden Gruppen in etwa gleich (RA: $2617 \text{ Zellen}/\text{mm}^2$, K: $2645 \text{ Zellen}/\text{mm}^2$) (Tabelle 20, siehe Anhang).

Merkmal	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Median ± maA	Signifikanz
Corneale Hysterese in mmHg	Kontrollgruppe	41	36,61	11,00 ±1,20	0,174
	Rheuma-Patienten	38	43,66	11,50± 1,08	
	Gesamt	79		11,3±1,15	
Cornealer Resistenzfaktor in mmHg	Kontrollgruppe	41	36,35	11,10±1,00	0,143
	Rheuma-Patienten	38	43,93	11,25±1,34	
	Gesamt	79		11,1±1,15	
Hornhautdicke in µm	Kontrollgruppe	41	36,46	569,00± 28,96	0,156
	Rheuma-Patienten	38	43,82	587,00±28,32	
	Gesamt	79		575±29,25	
Endothelzelldichte in Zellen pro mm ²	Kontrollgruppe	41	42,82	2398,00±272,81	0,26
	Rheuma-Patienten	38	36,96	2270,00±324,46	
	Gesamt	79		2325±299,59	

Tabelle 21: Vergleich hinsichtlich der Hornhautdaten mit Angabe des mittleren Ranges und des Medians sowie der mittleren absoluten Abweichung (maA). Bezüglich der CH, CRF, Hornhautdicke und der Endothelzelldichte/ mm² zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p \geq 0,05$).

Mit dem Mann-Whitney-U-Test kann man bei dem Merkmal „corneale Hysterese“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Rheuma-Patienten und der Kontrollgruppe nachweisen, da der P-Wert mit 0,174 größer als 0,05 ist. Ähnlich verhält es sich mit dem cornealen Resistenzfaktor und der Hornhautdicke. Die Mediane aus den deskriptiven Statistiken helfen bei der weiteren Interpretation. Die Rheuma-Patienten haben einen höheren Median als die Kontrollgruppe – dementsprechend weisen die Rheuma-Patienten tendenziell, aber nicht signifikant, höhere Werte auf, als die Kontrollgruppe. Umgekehrt verhält es sich mit der Endothelzelldichte pro mm². Hier

zeigt sich ein etwas geringerer Median von 2270 mm² in der Rheumagruppe in Vergleich zur Kontrollgruppe von 2398 mm².

3.4.2 Ergebnisse der Augeninnendruckwerte

Ähnlich der Mediane verhält sich der MW ± STABW der Goldmann- Applanationstonometrie in beiden untersuchten Gruppen annähernd gleich mit 13,59 ± 2,30 mmHg in der Gruppe der Patienten mit RA und mit 13,66 ± 2,07 mmHg in der Kontrollgruppe. Auch das 25%- und 75%-Perzentil zeigen in beiden Gruppen keinen Unterschied (25%-Perzentil: RA 12,0 mmHg, K 12,0 mmHg, 75%-Perzentil: RA 15,0 mmHg, K 15,3 mmHg) (Tabelle 22, im Anhang).

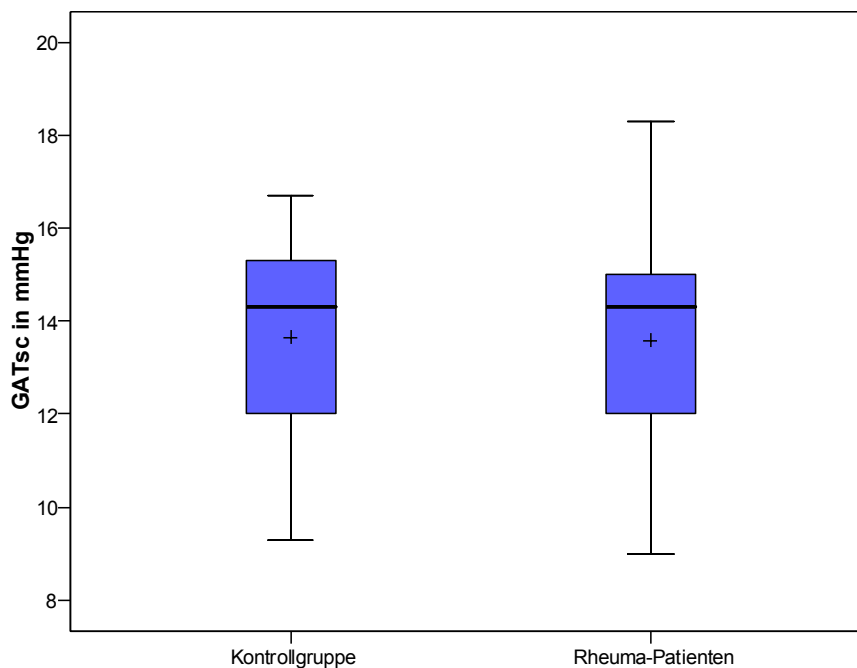


Abbildung 26: Boxplot des Augeninnendrucks gemessen mit der Goldmann-Applanationstonometrie (GAT), Kontrollgruppe versus Rheumapatienten. Gruppenspezifische Unterschiede zeigen sich nicht ($p = 0,831$), sc = ohne Korrektur der Hornhautdicke.

In der Untersuchung des Goldmann-verwandten IOP (NCT IOP₀) mit dem ORA zeigt sich ein MW ± STABW von 15,03 ± 3,22 mmHg in der Gruppe mit RA. Im Vergleich dazu zeigt die Kontrollgruppe einen geringeren Wert von 14,27 ± 2,47 mmHg. Der Median liegt in der Gruppe der Erkrankten ebenfalls höher (RA 15,85 mmHg, K 14,30 mmHg). Das 25%-Perzentil (12,7 mmHg) und 75%-Perzentil (17,3 mmHg) der Gruppe mit RA liegt etwas höher als das 25%-Perzentil (12,4 mmHg) und 75%-Perzentil (16,2 mmHg) der Kontrollen (Tabelle 23, siehe Anhang).

Der MW \pm STABW der dynamischen Konturtonometrie (DCT) liegt in der Gruppe der Patienten mit RA bei $16,60 \pm 2,58$ mmHg und damit höher als in der Kontrollgruppe (K $15,94 \pm 2,0$ mmHg). Das 25%-Perzentil (15,2 mmHg) und 75%-Perzentil (18,2 mmHg) der Gruppe mit RA liegt etwas höher als das 25%-Perzentil (15,0 mmHg) und 75%-Perzentil (17,4 mmHg) der Kontrollen (Tabelle 24, siehe Anhang). Das Minimum und das Maximum dieser Methode der Augeninnendruckmessung sind vergleichbar zwischen beiden zu untersuchenden Gruppen.

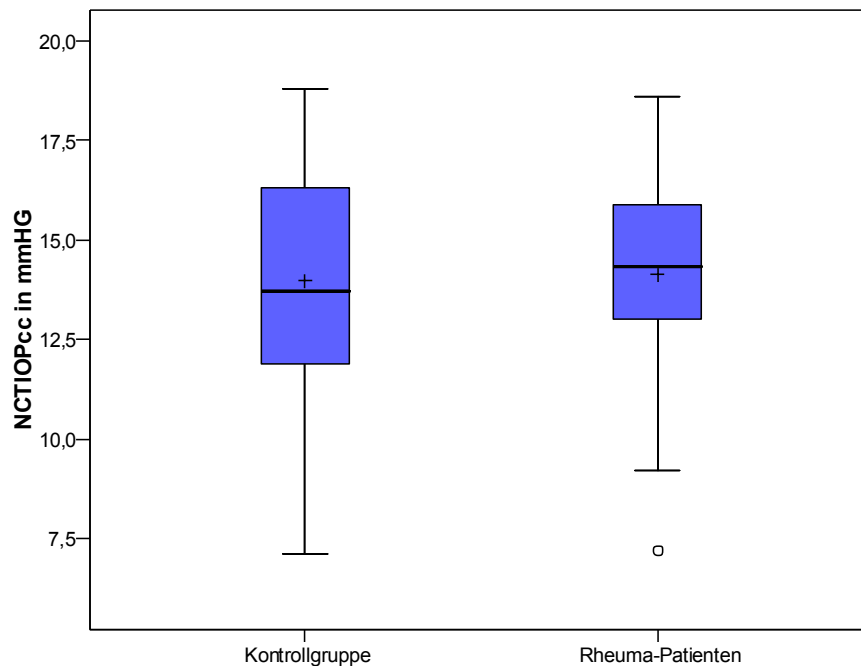


Abbildung 27: Boxplot des hornhaut-kompensierten Augeninnendrucks (NCT IOP_{cc}) in mmHg, Kontrollgruppe versus Rheumapatienten. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in dieser Methode der Augeninnendruckmessung ($p = 0,593$).

In der Untersuchung des hornhaut-kompensierten Augeninnendrucks (NCT IOP_{cc}) in der Messung mit dem ORA zeigt sich ein höherer MW \pm STABW in der Gruppe der Patienten mit RA im Vergleich zum Normalkollektiv (RA $14,13 \pm 2,77$ mmHg; K $13,97 \pm 2,67$ mmHg). Der Median und das 25%-Perzentil liegen in der Gruppe der Erkrankten höher als in der Kontrollgruppe (Tabelle 25, siehe Anhang).

Merkmal	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Median \pm mA	Signifikanz
GAT sc in mmHg	Kontrollgruppe	41	40,54	14,30 \pm 1,74	0,831
	Rheuma-Patienten	38	39,42	14,30 \pm 1,91	
	Gesamt	79		14,30 \pm 1,82	
NCT IOPg in mmHg	Kontrollgruppe	41	37,02	14,30 \pm 2,02	0,235
	Rheuma-Patienten	38	43,21	15,85 \pm 2,76	
	Gesamt	79		14,90 \pm 2,42	
DCT in mmHg	Kontrollgruppe	41	36,88	15,90 \pm 1,46	0,211
	Rheuma-Patienten	38	43,37	16,82 \pm 2,06	
	Gesamt	79		16,03 \pm 1,79	
NCT IOPcc in mmHg	Kontrollgruppe	41	38,66	13,70 \pm 2,18	0,593
	Rheuma-Patienten	38	41,45	14,35 \pm 2,15	
	Gesamt	79		14,00 \pm 2,17	

Tabelle 26: Darstellung der Signifikanzen im Vergleich der Rheuma-Patienten und der Kontrollgruppe bezüglich der Augeninnendruckwerte unterschiedlicher Messmethoden. Es zeigen sich in diesen 4 Messverfahren keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p \geq 0,05$).

Die Mann-Whitney-U-Tests der Ergebnisse der Augeninnendruckwerte liefern jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die Korrelation nach Spearman dient der Untersuchung, ob es Zusammenhänge zwischen zwei Merkmalen gibt. Zwischen der Kontrollgruppe und den Rheumapatienten wird dabei nicht unterschieden.

3.4.3 Korrelation nach Spearman

Die Darstellung in Tabelle 27 (Korrelation nach Spearman) ist symmetrisch und die Spalten, abgekürzt mit Zahlen, dienen lediglich zur besseren Übersichtlichkeit. Untersuchen wir beispielsweise den Zusammenhang zwischen der Hornhautdicke und

der Endothelzellichte, so erhalten wir einen nichtsignifikanten Korrelationskoeffizienten (r) von 0,071. Dies besagt, dass kein signifikant monotoner Zusammenhang zwischen den beiden untersuchten Merkmalen nachweisbar ist (Zahlen sind in schwarz dargestellt). Anders verhält es sich bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Hornhautdicke und dem cornealen Resistenzfaktor. Der P-Wert (hier als Signifikanz bezeichnet) ist hier kleiner gleich 0,05. Das bedeutet, dass hier ein signifikanter monotoner Zusammenhang nachweisbar ist. Um diesen Zusammenhang weiter zu interpretieren genügt ein Blick auf den Korrelationskoeffizienten, hier 0,570. Dieser Korrelationskoeffizient ist größer als 0, womit wir also einen signifikanten positiven, monotonen Zusammenhang (Hohe Werte von Merkmal 1 haben tendenziell hohe Werte von Merkmal 2 zur Folge – analog kleine Werte von Merkmal 1 haben tendenziell kleine Werte von Merkmal 2 zur Folge) nachgewiesen haben.

			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	Hornhautdicke in µm	Korr.koeff.	1,000	0,071	0,036	0,142	0,409	0,570	0,449	0,267	0,309	0,126	0,080	0,237	0,029
		Signifikanz		0,533	0,754	0,213	0,000	0,000	0,000	0,017	0,006	0,267	0,482	0,035	0,803
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
2	Endothelzellichte in Zellen pro mm ²	Korr.koeff.	0,071	1,000	0,008	0,131	0,031	0,157	0,202	0,022	0,031	0,010	0,004	0,057	0,096
		Signifikanz	0,533		0,943	0,249	0,783	0,168	0,074	0,848	0,788	0,931	0,974	0,619	0,401
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
3	Sphärisches Äquivalent in dpt	Korr.koeff.	0,036	0,008	1,000	0,284	0,340	0,160	0,024	0,251	0,314	0,202	0,195	0,225	0,067
		Signifikanz	0,754	0,943		0,011	0,002	0,159	0,835	0,026	0,005	0,074	0,086	0,046	0,557
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
4	NCT IOPcc in mmHg	Korr.koeff.	0,142	0,131	0,284	1,000	0,847	0,147	0,434	0,692	0,582	0,044	0,272	0,224	0,223
		Signifikanz	0,213	0,249	0,011		0,000	0,196	0,000	0,000	0,000	0,699	0,015	0,048	0,049
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
5	NCT IOPg in mmHg	Korr.koeff.	0,409	0,031	0,340	0,847	1,000	0,618	0,074	0,741	0,685	0,037	0,213	0,116	0,174
		Signifikanz	0,000	0,783	0,002	0,000		0,000	0,515	0,000	0,000	0,744	0,060	0,308	0,126
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
6	Cornealer Resistenzfaktor in mmHg	Korr.koeff.	0,570	0,157	0,160	0,147	0,618	1,000	0,798	0,354	0,430	0,159	0,042	0,123	0,006
		Signifikanz	0,000	0,168	0,159	0,196	0,000		0,000	0,001	0,000	0,162	0,710	0,281	0,961
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
7	Corneale Hysterese in mmHg	Korr.koeff.	0,449	0,202	0,024	0,434	0,074	0,798	1,000	0,088	0,002	0,192	0,114	0,204	0,099
		Signifikanz	0,000	0,074	0,835	0,000	0,515	0,000		0,442	0,987	0,090	0,316	0,072	0,383
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79

8	GAT sc in mmHG	Korr.koeff.	0,267	0,022	-	0,692	0,741	0,354	0,088	1,000	0,686	-	0,351	0,054	0,230	
		Signifikanz	0,017	0,848	0,026	0,000	0,000	0,001	0,442		0,000	0,869	0,002	0,636	0,041	
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
9	DCT in mmHg	Korr.koeff.	0,309	0,031	-	0,582	0,685	0,430	0,002	0,686	1,000	0,010	0,230	0,064	0,235	
		Signifikanz	0,006	0,788	0,005	0,000	0,000	0,000	0,987	0,000		0,929	0,041	0,573	0,037	
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
10	Alter	Korr.koeff.	0,126	0,010	-	0,202	0,044	0,037	0,159	0,192	0,019	0,010	1,000	0,154	0,228	0,292
		Signifikanz	0,267	0,931	0,074	0,699	0,744	0,162	0,090	0,869	0,929		0,175	0,043	0,009	
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
11	cup-disc-ratio	Korr.koeff.	-0,080	0,004	-	0,195	0,272	0,213	0,042	0,114	0,351	0,230	0,154	1,000	0,056	0,120
		Signifikanz	0,482	0,974	0,086	0,015	0,060	0,710	0,316	0,002	0,041	0,175		0,624	0,293	
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
12	Sehschärfe ohne Korrektur	Korr.koeff.	-0,237	0,057	-	0,225	0,224	0,116	0,123	0,204	0,054	0,064	0,228	0,056	1,000	0,318
		Signifikanz	0,035	0,619	0,046	0,048	0,308	0,281	0,072	0,636	0,573	0,043	0,624		0,004	
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
13	Sehschärfe mit Korrektur	Korr.koeff.	0,029	0,096	-	0,067	0,223	0,174	0,006	0,099	0,230	0,235	0,292	0,120	0,318	1,000
		Signifikanz	0,803	0,401	0,557	0,049	0,126	0,961	0,383	0,041	0,037	0,009	0,293	0,004		
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79

Tabelle 27: Korrelation nach Spearman

3.4.4 Korrelationen der unkorrigierten Werte

An dieser Stelle sollen nun Zusammenhänge zwischen den Merkmalen insgesamt sowie getrennt nach Kontrollgruppe und Patienten mit RA dargestellt werden. Zur Visualisierung der Zusammenhänge wurde ein Streudiagramm mit Regressionsgeraden gewählt. Die Stärke des Zusammenhanges wurde auf Basis des Korrelationskoeffizienten nach Spearman bestimmt.

3.4.5 Korrelationen der cornealen Hysterese und des cornealen Resistenzfaktors

Abbildung 28 gibt die Regressionsanalyse für die Abhängigkeit zwischen Hornhautdicke und cornealer Hysterese wieder. Die farbig dargestellten Linien bezeichnen die Regressionsgeraden für die untersuchten Patienten und Kontrollen insgesamt, sowie getrennt nach Kontrolle und Rheumapatienten. Es resultiert ein positiver Zusammenhang zwischen beiden Merkmalen. Zwischen Kontroll- oder Rheumagruppe sind keine Unterschiede bezüglich des Zusammenhanges ersichtlich. Für die Stärke

des Zusammenhanges wurde der Korrelationskoeffizient (r) nach Spearman berechnet ($r = 0,449$). Die Korrelation ist signifikant – $p \leq 0,05$ – damit kann ein mittelstarker statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Hornhautdicke und der cornealen Hysterese nachgewiesen werden. Das bedeutet je höher der Wert der Hornhautdicke gemessen wird, desto höher ist auch der Wert der cornealen Hysterese.

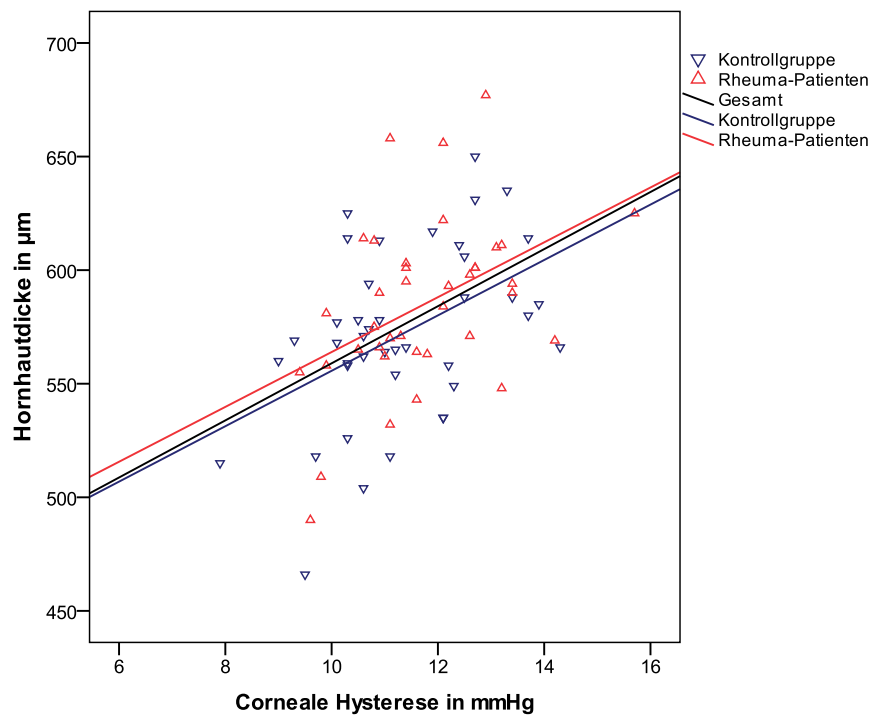


Abbildung 28: Abhängigkeit der cornealen Hysterese von der Hornhautdicke. Einen Unterschied zwischen beiden untersuchten Gruppen zeigt sich nicht. Die Korrelation zwischen der CH und der Hornhautdicke zeigt einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang ($p \leq 0,05$).

Eine ähnliche Abhängigkeit zeigt auch die nächste Abbildung (Abb. 29), welche die Abhängigkeit des cornealen Resistenzfaktors von der cornealen Hysterese darstellt. Auch hier zeigt sich eine statistisch signifikante positive Korrelation. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,798. Es ergibt sich ein positiver Zusammenhang zwischen den beiden untersuchten Merkmalen. Das bedeutet, je höher der Wert der CH gemessen wird, desto höher ist auch der Wert des CRFs. Zwischen Kontroll- oder Rheumagruppe sind keine Unterschiede bezüglich des Zusammenhanges ersichtlich.

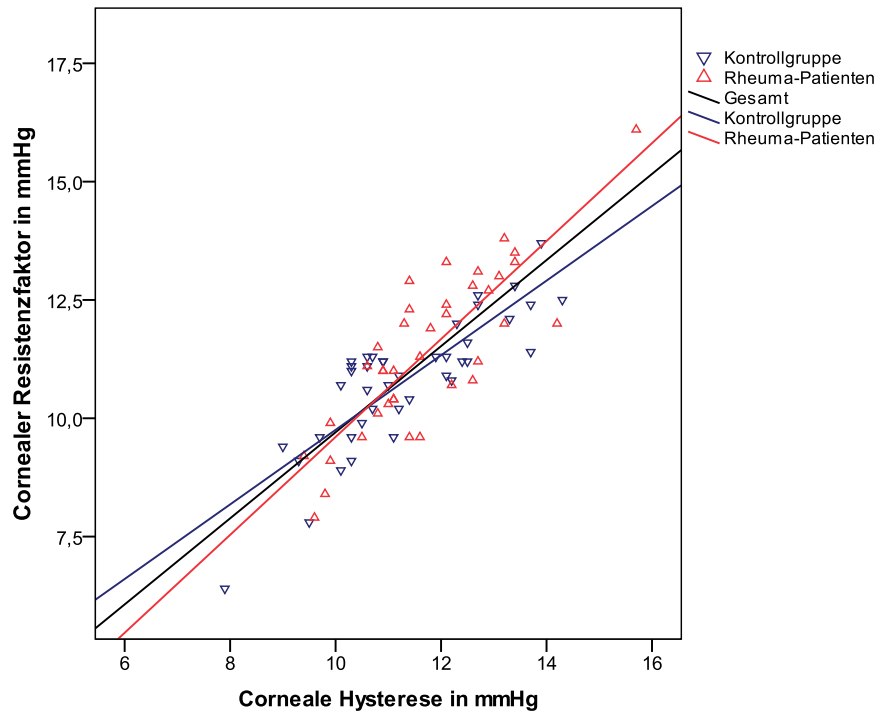


Abbildung 29: Abhängigkeit des cornealen Resistenzfaktors von der cornealen Hysterese. Ein gruppenspezifischer Unterschied kann nicht aufgezeigt werden. Bezüglich der CH und des CRFs besteht ein positiver signifikanter Zusammenhang. Das bedeutet, je höher der Wert des CRFs gemessen wird, desto höher steigt der Wert der CH.

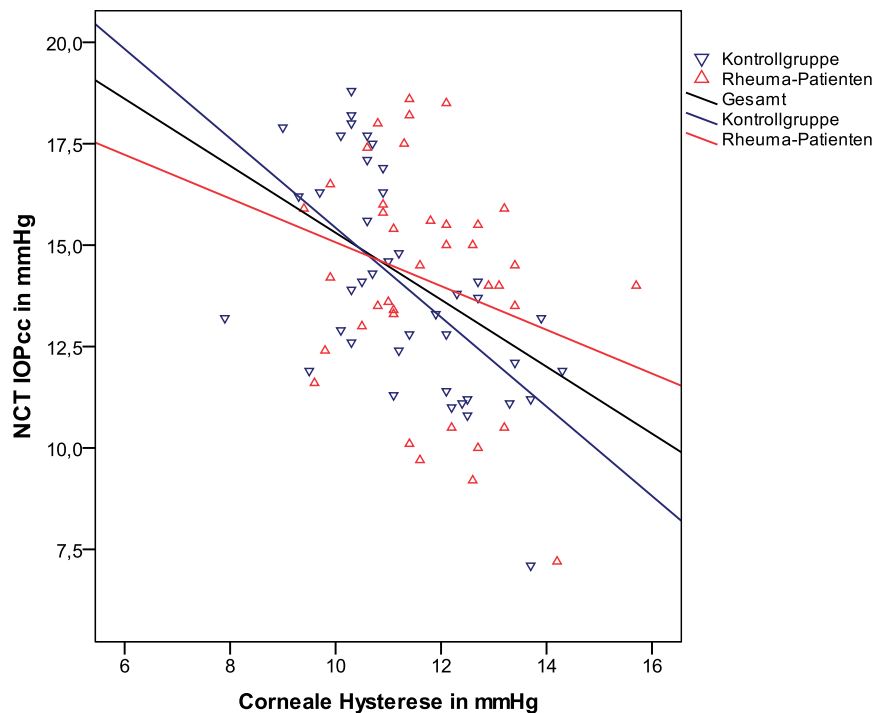


Abbildung 30: Hornhautunabhängige IOP-Werte (NCT IOP_{cc}) gemessen mit dem ORA in Abhängigkeit der cornealen Hysterese. Zwischen den beiden Merkmalen ergibt sich ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang ($r = -0,434$; $p \leq 0,05$).

Abbildung 30 gibt die Regressionsanalyse für die Abhängigkeit zwischen NCT IOPcc und cornealer Hysterese wieder. Es ergibt sich ein negativer Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen. Zwischen Kontroll- und Rheumagruppe sind leichte Unterschiede bezüglich des Zusammenhanges ersichtlich. Der Zusammenhang ist bei der Kontrollgruppe ($r = -0,621$; $p \leq 0,05$) etwas stärker als bei den Rheuma-Patienten ($r = -0,225$; $p > 0,05$). Die Korrelation insgesamt ist signifikant (Korr-Koeff.: $-0,434$). Damit kann ein mittelstarker statistisch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der NCT IOPcc und der cornealen Hysterese nachgewiesen werden. Das bedeutet je höher die corneale Hysterese ist, desto geringer ist der Wert der NCT IOPcc.

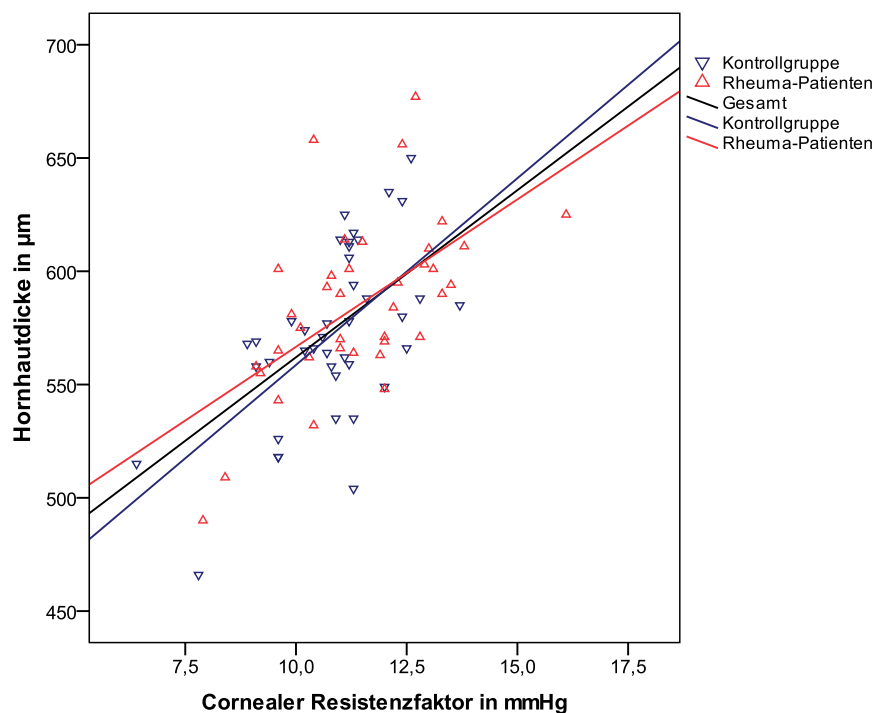


Abbildung 31: Hornhautdicke in Abhängigkeit des cornealen Resistenzfaktors. Hier zeigt sich eine statistisch signifikante positive Korrelation ($r = 0,570$; $p \leq 0,05$).

Ähnlich wie in der Analyse der Hornhautdicke (CCT) und der CH zeigt sich auch die Analyse der CCT und des CRF eine statistisch signifikante positive Korrelation. Der Korrelationskoeffizient beträgt $0,570$ und beschreibt damit eine Zunahme des cornealen Resistenzfaktors bei Zunahme der Hornhautdicke.

Auch die Untersuchung der Abhängigkeit des cornealen Resistenzfaktors bezüglich der Goldmann-Appplanationstonometrie, der Messung mit dem Pascal[®] und der Goldmann verwandten IOD-Werte (NCT IOD_g) zeigt sich eine positive Korrelation. Im Gegensatz

dazu zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen der Endothelzelldichte und der CH bzw. des CRF. Bezüglich der cornealen Hysterese zeigt sich lediglich der Trend, dass die CH mit sinkender Endothelzelldichte zunimmt. Auch im Bezug auf die Messung des Augeninnendrucks mit den verschiedenen Verfahren zeigt sich keine signifikante Korrelation im Vergleich mit der Endothelzelldichte.

3.4.6 Korrelationen der Methoden der Augeninnendruckmessung

Im folgenden Kapitel sollen signifikante Korrelationen zwischen den verschiedenen angewendeten Messverfahren des Augeninnendruckes dargestellt werden.

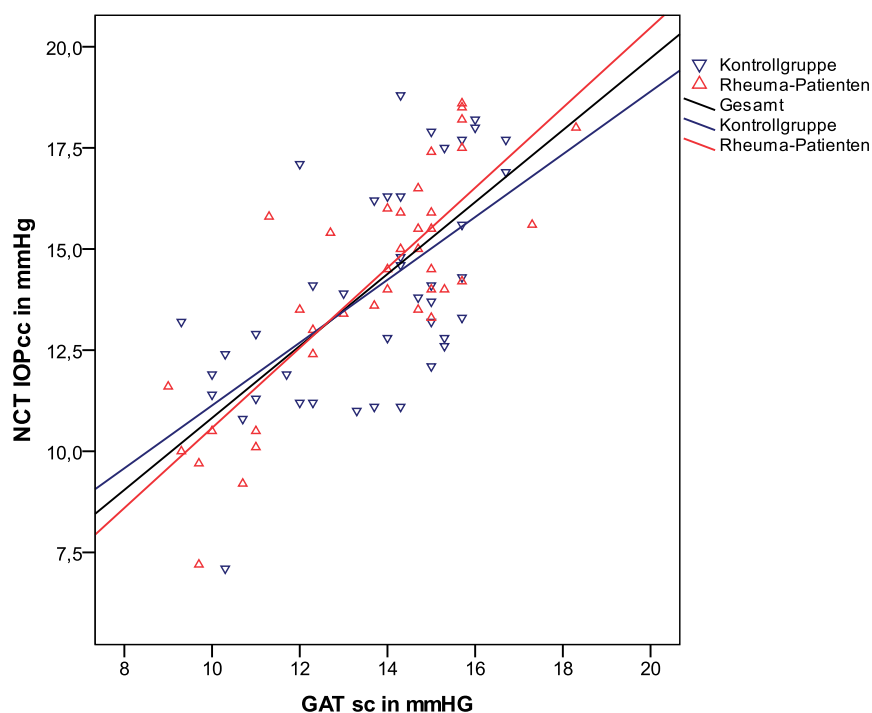


Abbildung 32: Hornhautunabhängiger Augeninnendruckwert (NCT IOP_{cc}) gemessen mit dem ORA in Abhängigkeit der Messwerte des Goldmann-Appplanationstonometers (GAT). Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,692. Es zeigt sich damit eine signifikant positive Korrelation zwischen den Merkmalen.

Zwischen den Werten der Goldmann-Appplanationstonometrie (GAT) und den Werten des hornhautunabhängigen Augeninnendrucks (NCT IOP_{cc}) und der Goldmann-
verwandten Werte (NCT IOP_g) gemessen mit dem ORA ergeben sich eine positive signifikante Korrelation (Abbildung 32,33). Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,692$ (NCT IOP_{cc}) bzw. $r = 0,741$ (NCT IOP_g). Die Korrelation ist signifikant – $p \leq 0,05$ – damit kann ein mittelstarker statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den Werten der Goldmann-Appplanationstonometrie (GAT) und den Werten des NCT IOP_{cc} und der Werte der NCT IOP_g nachgewiesen werden. Daraus ergibt sich ein Anstieg des

hornhautunabhängigen Augeninnendrucks und der Goldmann- verwandten Werte ermittelt mit dem Ocular Response Analyzer bei gleichzeitigem Anstieg der Applanationstonometrie nach Goldmann, dem bisherigen Goldstandard der Augeninnendruckmessung.

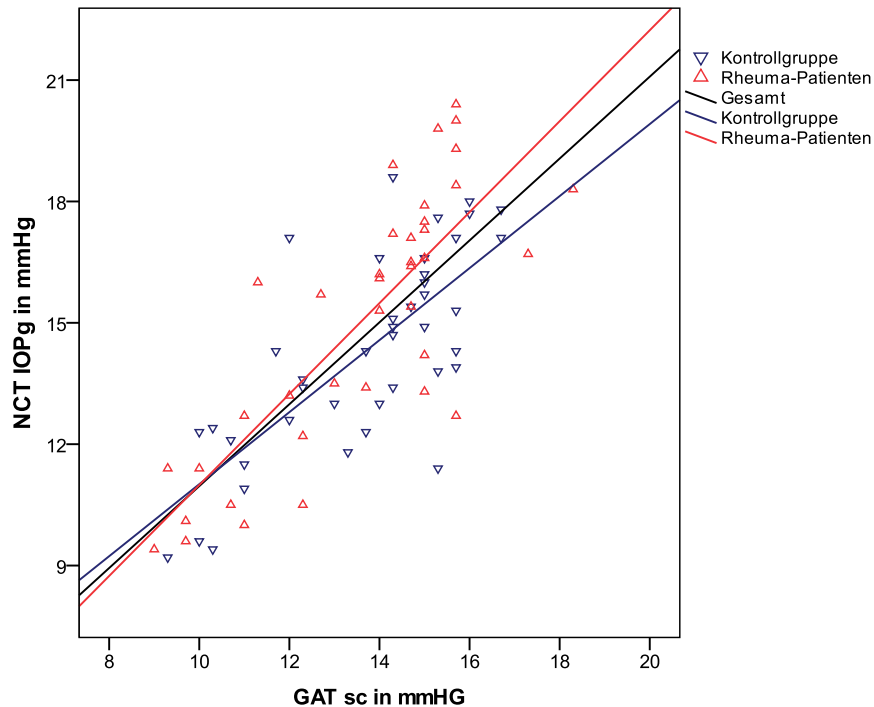


Abbildung 33: Goldmann- verwandte Werte (NCT IOP_g) gemessen mit dem ORA in Abhängigkeit der Messwerte des Goldmann-Applanationstonometers. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,741. Es zeigt sich damit eine signifikant positive Korrelation zwischen den Merkmalen.

Weiterhin besteht eine positive Korrelation zwischen den Werten der Goldmann-Applanationstonometrie (GAT) und den Werten der Dynamischen Konturtonometrie (DCT). Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,686. Die Korrelation ist damit signifikant – $p \leq 0,05$ (Abbildung 34).

Es kann ein mittelstarker statistisch signifikant positiver Zusammenhang zwischen den Goldmann-verwandten Werten (NCT IOP_g) gemessen mit dem ORA und den Werten der Dynamischen Konturtonometrie (DCT) nachgewiesen werden. Steigen die Werte der Dynamischen Konturtonometrie, desto höher werden auch die Werte der Goldmann-verwandten Messung mit dem ORA ermittelt (Abbildung 35).

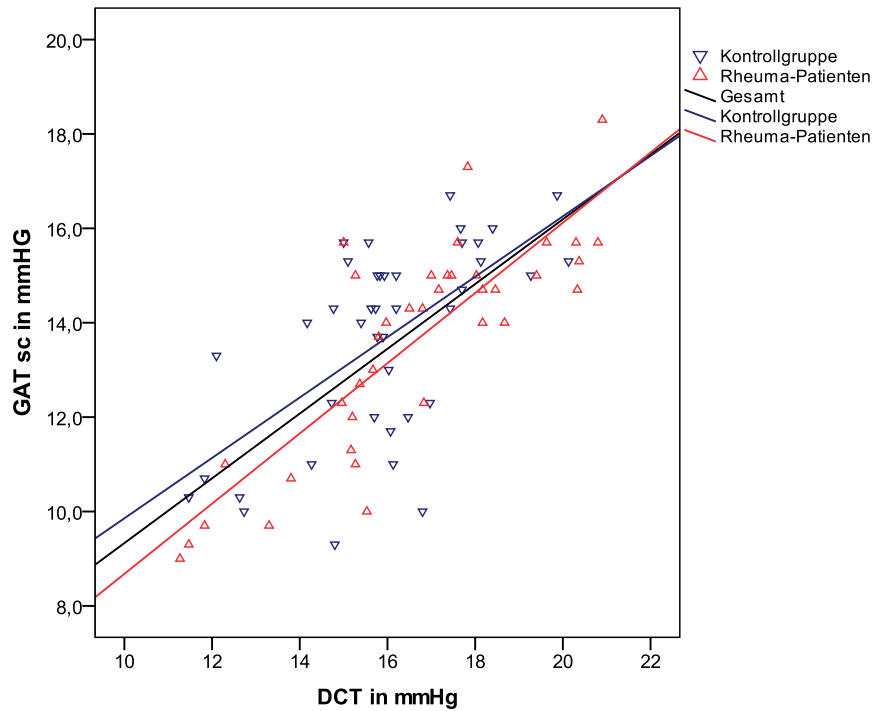


Abbildung 34: Messwerte des Goldmann-Applanationstonometers (GAT sc) in Abhängigkeit der Dynamischen Konturtonometrie (DCT). Es zeigt sich damit eine signifikant positive Korrelation zwischen den Merkmalen.

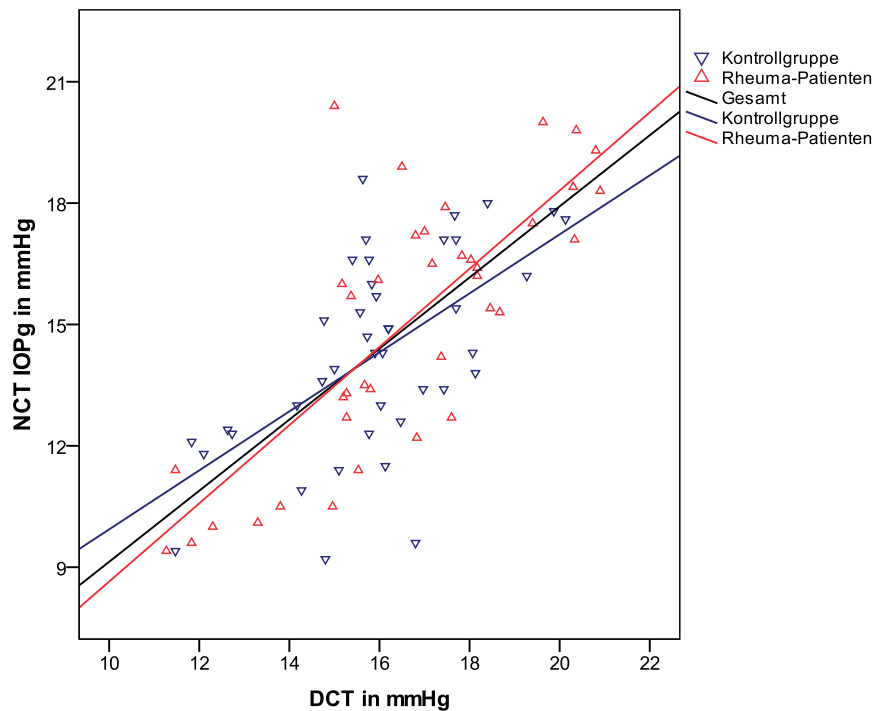


Abbildung 35: Goldmann-verwandte Werte gemessen mit dem ORA in Abhängigkeit der Dynamischen Konturtonometrie (DCT). Es besteht ein signifikanter positiver Zusammenhang mit einem r von 0,686.

Weiterhin besteht ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den Werten des hornhautunabhängigen Augeninnendrucks (NCT IOP_{cc}) gemessen mit dem ORA und der Dynamischen Konturtonometrie (DCT) sowie der Goldmann-verwandten Werte (NCT IOP_g), die ebenfalls mit dem ORA gemessen werden (Abbildung 36, 37). Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,582$ (DCT) bzw. $r = 0,847$ (NCT IOP_g). Die Korrelation ist signifikant – $p \leq 0,05$ – damit kann ein mittelstarker bis starker statistisch signifikanter positiver Zusammenhang nachgewiesen werden (Abbildung 36,37).

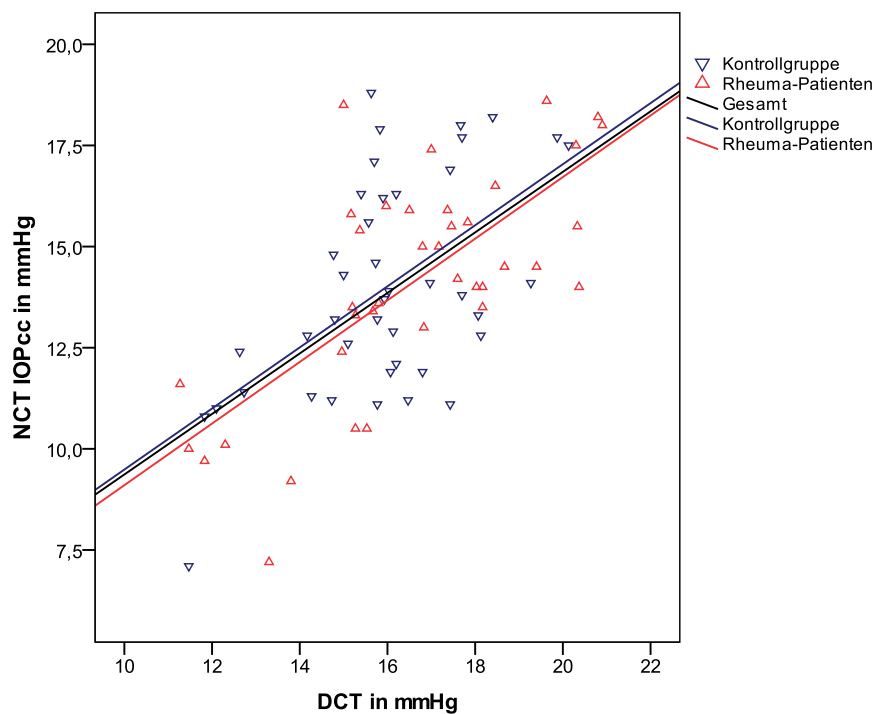


Abbildung 36: Hornhautunabhängiger Augeninnendruck (NCT IOP_{cc}) gemessen mit dem ORA in Abhängigkeit der Dynamischen Konturtonometrie (DCT). Es besteht ein signifikanter positiver Zusammenhang mit einem r von 0,582.

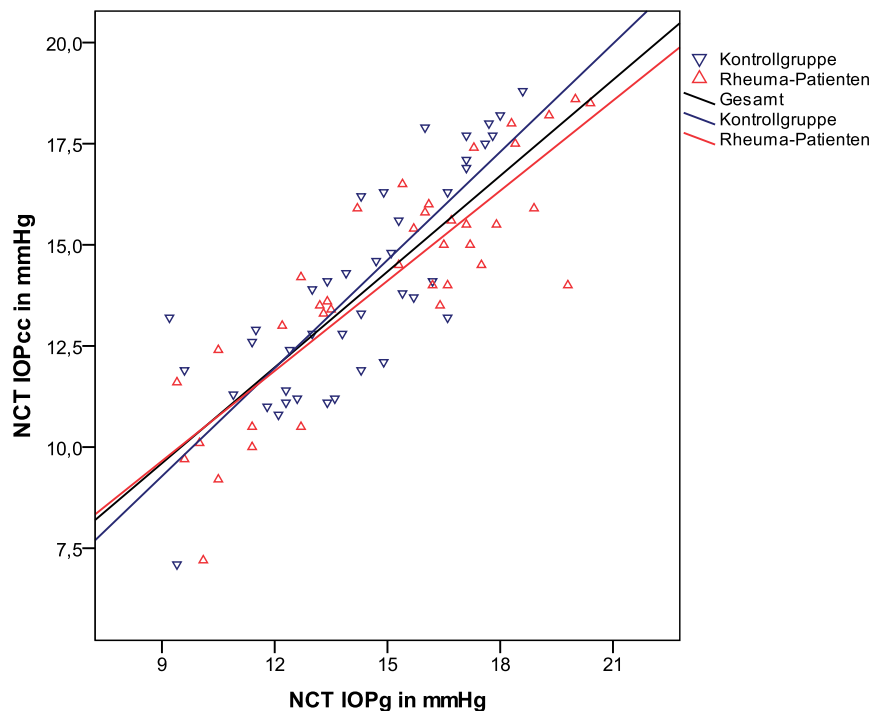


Abbildung 37: Hornhautunabhängiger Augeninnendruck (NCT IOP_{cc}) gemessen mit dem ORA in Abhängigkeit der Goldmann-verwandten Werte (NCT IOP_g). Bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,847$ kann ein starker positiver statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

3.5 Korrektur der Messwerte von Einflussfaktoren

Um die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut genau beschreiben zu können, ist es notwendig den Messwert um mögliche Einflussfaktoren zu korrigieren (siehe Kapitel 4.6.8). Mit nachstehender Formel kann der Augeninnendruck sowie die Hornhautdicke vernachlässigt werden [56]. Es resultieren die korrigierte corneale Hysterese (CH_{korr}) und der korrigierte corneale Resistenzfaktor (CRF_{korr}).

$$CH_{\text{korr}} = CH_{\text{mess}} - 0,2 \text{ mmHg} \times (18 - IOP_{\text{cc}}) + 0,02 \text{ mmHg} \times (540 - CCT)$$

$$CRF_{\text{korr}} = CRF_{\text{mess}} + 0,1 \text{ mmHg} \times (18 - IOP_{\text{cc}}) + 0,02 \text{ mmHg} \times (540 - CCT).$$

3.5.1 Korrigierte corneale Hysterese

Der $MW \pm STABW$ der korrigierten cornealen Hysterese (CH_{korr}) liegt in der Gruppe der Patienten mit RA mit $11,00 \pm 1,09$ mmHg gering höher als in der Kontrollgruppe mit $10,79 \pm 1,02$ mmHg. Das Minimum und das Maximum wurden in der Gruppe der Erkrankten ebenfalls höher gemessen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das 25%-Perzentil (10,12 mmHg) der Gruppe mit RA liegt etwas niedriger als das 25%-Perzentil (10,22 mmHg) der Kontrollen im Gegensatz zum 75%-Perzentil (11,76 mmHg) der

Gruppe mit RA, welches gering höher als das 75%-Perzentil (11,12 mmHg) der Kontrollen ermittelt wurde (Tabelle 28, siehe Anhang).

3.5.2 Korrigierter cornealer Resistenzfaktor

Ähnlich der korrigierten cornealen Hysterese liegt auch der MW \pm STABW des korrigierten cornealen Resistenzfaktors (CRF_{korrr}) in der Gruppe der Patienten mit RA bei $11,83 \pm 1,35$ mmHg und damit höher als in der Kontrollgruppe mit $11,48 \pm 1,17$ mmHg.

Merkmal	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Median \pm maA	Signifikanz
Corneale Hysterese in mmHg korrigiert	Kontrollgruppe	41	38,12	10,74 \pm 0,74	0,455
	Rheuma-Patienten	38	42,03	10,84 \pm 0,89	
	Gesamt	79		10,75 \pm 0,81	
Cornealer Resistenzfaktor in mmHg korrigiert	Kontrollgruppe	41	37,56	11,46 \pm 0,86	0,331
	Rheuma-Patienten	38	42,63	11,59 \pm 1,09	
	Gesamt	79		11,48 \pm 0,98	

Tabelle 30: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die korrigierte corneale Hysterese und den korrigierten cornealen Resistenzfaktors. Zwischen den beiden untersuchten Gruppen zeigt sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das Minimum und das Maximum belegen in der Gruppe der Patienten mit RA höhere Werte. Das 25%-Perzentil (10,77 mmHg) der Gruppe mit RA liegt etwas niedriger als das 25%-Perzentil (10,89 mmHg) der Kontrollen. Das 75%-Perzentil (12,61 mmHg) der Gruppe mit RA liegt gering höher als das 75%-Perzentil (12,02 mmHg) der Kontrollen (Tabelle 29, siehe Anhang).

Der Mann-Whitney-U-Test dient der Untersuchung von Unterschieden zwischen Kontrollgruppe und Rheuma-Patienten hinsichtlich verschiedener Merkmale. Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 ergab sich hinsichtlich der korrigierten cornealen Hysterese und des korrigierten cornealen Resistenzfaktors

zwischen der Rheumagruppe und der Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 30).

Die Korrelation nach Spearman dient der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen 2 Merkmalen. Zwischen Kontrollgruppe und Rheuma-Patienten wird dabei nicht unterschieden.

3.5.3 Korrelation nach Spearman

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1	Hornhautdicke in μm	Korr.koeff.	1,000	0,071	0,036	0,142	0,409	0,570	0,449	0,267	0,309	0,126	-	-	0,029	0,124	-
		Signifikanz		0,533	0,754	0,213	0,000	0,000	0,000	0,017	0,006	0,267	0,482	0,035	0,803	0,277	0,881
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
2	Zelldichte in Zellen pro mm^2	Korr.koeff.	0,071	1,000	-	0,131	0,031	-	-	0,022	-	-	0,004	0,057	0,096	-	-
		Signifikanz	0,533		0,943	0,249	0,783	0,168	0,074	0,848	0,788	0,931	0,974	0,619	0,401	0,016	0,009
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
3	Sphärisches Äquivalent in dpt	Korr.koeff.	0,036	-	1,000	-	-	-	0,024	-	-	0,202	-	-	-	-	-
		Signifikanz	0,754	0,943		0,011	0,002	0,159	0,835	0,026	0,005	0,074	0,086	0,046	0,557	0,192	0,097
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
4	NCT IOPcc in mmHg	Korr.koeff.	0,142	0,131	-	1,000	0,847	0,147	-	0,692	0,582	-	0,272	0,224	0,223	-	-
		Signifikanz	0,213	0,249	0,011		0,000	0,196	0,000	0,000	0,000	0,699	0,015	0,048	0,049	0,111	0,136
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
5	NCT IOPg in mmHg	Korr.koeff.	0,409	0,031	-	0,847	1,000	0,618	0,074	0,741	0,685	0,037	0,213	0,116	0,174	0,341	0,283
		Signifikanz	0,000	0,783	0,002	0,000		0,000	0,515	0,000	0,000	0,744	0,060	0,308	0,126	0,002	0,012
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
6	Cornealer Resistenzfaktor in mmHg	Korr.koeff.	0,570	-	-	0,147	0,618	1,000	0,798	0,354	0,430	0,159	0,042	-	0,006	0,842	0,753
		Signifikanz	0,000	0,157	0,160	0,196	0,000		0,000	0,001	0,000	0,162	0,710	0,281	0,961	0,000	0,000
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
7	Corneale Hysterese in mmHg	Korr.koeff.	0,449	-	0,024	-	0,074	0,798	1,000	-	-	0,192	-	-	-	0,825	0,762
		Signifikanz	0,000	0,202	0,835	0,000	0,515	0,000		0,442	0,987	0,090	0,316	0,072	0,383	0,000	0,000
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
8	GAT sc in mmHG	Korr.koeff.	0,267	0,022	-	0,692	0,741	0,354	-	1,000	0,686	-	0,351	0,054	0,230	0,116	0,077
		Signifikanz	0,017	0,848	0,026	0,000	0,000	0,001	0,442		0,000	0,869	0,002	0,636	0,041	0,310	0,498
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79

9	DCT in mmHg	Korr.koeff	0,309	-	-	0,582	0,685	0,430	-	0,686	1,000	0,010	0,230	0,064	0,235	0,156	0,103	
		Signifikanz	0,006	0,788	0,005	0,000	0,000	0,000	0,987	0,000		0,929	0,041	0,573	0,037	0,170	0,366	
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
10	Alter	Korr.koeff	0,126	-	0,202	-	0,037	0,159	0,192	-	0,019	0,010	1,000	0,154	-	-	0,133	0,101
		Signifikanz	0,267	0,931	0,074	0,699	0,744	0,162	0,090	0,869	0,929		0,175	0,043	0,009	0,242	0,376	
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
11	cup-disco-ratio	Korr.koeff	-	0,004	-	0,272	0,213	0,042	-	0,351	0,230	0,154	1,000	-	0,120	0,026	0,039	
		Signifikanz	0,482	0,974	0,086	0,015	0,060	0,710	0,316	0,002	0,041	0,175		0,624	0,293	0,818	0,730	
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
12	Sehschärfe ohne Korrektur	Korr.koeff	-	0,057	-	0,224	0,116	-	-	0,054	0,064	-	-	1,000	0,318	-	-	
		Signifikanz	0,035	0,619	0,046	0,048	0,308	0,281	0,072	0,636	0,573	0,043	0,624		0,004	0,668	0,876	
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
13	Sehschärfe mit Korrektur	Korr.koeff	0,029	0,096	-	0,223	0,174	0,006	-	0,099	0,230	0,235	-	0,120	0,318	1,000	-	
		Signifikanz	0,803	0,401	0,557	0,049	0,126	0,961	0,383	0,041	0,037	0,009	0,292	0,293	0,004		0,056	0,072
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
14	Cornealer Resistenzfaktor in mmHg korr	Korr.koeff	,124	-	-	-	0,341	0,842	0,825	0,116	0,156	0,133	0,026	-	-	1,000	0,983	
		Signifikanz	0,277	0,016	0,192	0,330	0,002	0,000	0,000	0,310	0,170	0,242	0,818	0,668	0,626		0,000	
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79
15	Corneale Hysterese in mmHg korr	Korr.koeff	-	-	-	-	0,283	0,753	0,762	0,077	0,103	0,101	0,039	-	-	0,983	1,000	
		Signifikanz	0,881	0,009	0,097	0,233	0,012	0,000	0,000	0,498	0,366	0,376	0,730	0,876	0,529	0,000		
		N	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79	79

Tabelle 31: Korrelation nach Spearman

3.5.4 Korrelationen der korrigierten Werte

Nach Korrektur der Einflussfaktoren sollen nun Zusammenhänge zwischen den Merkmalen insgesamt sowie getrennt nach Kontrollgruppe und Rheumapatienten dargestellt werden. Auch hier wurde zur Darstellung ein Streudiagramm mit Regressionsgeraden gewählt. Die Stärke des Zusammenhanges wurde auf Basis des Korrelationskoeffizienten nach Spearman bestimmt.

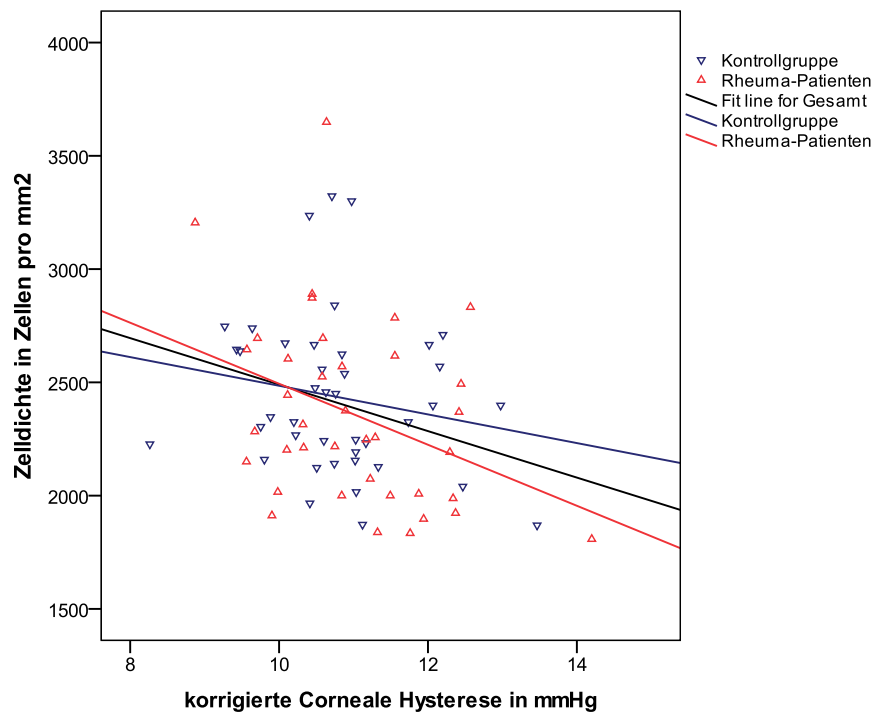


Abbildung 38: Korrigierte corneale Hysterese in Abhängigkeit der Zelldichte in Zellen pro mm^2 . Durch den Korrelationskoeffizienten von $r = -0,291$ ergibt sich ein negativer Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen.

Zwischen dem Merkmal Zelldichte pro mm^2 und den Merkmalen der korrigierten cornealen Hysterese (CH_{korr}) und dem korrigierten cornealen Resistenzfaktor (CRF_{korr}) ergeben sich eine negative signifikante Korrelation (Abbildung 38,39). Die Korrelationskoeffizienten betragen $r = -0,291$ (Zelldichte und CH_{korr}) bzw. $r = -0,269$ (Zelldichte und CRF_{korr}). Die Korrelationen sind signifikant mit $p \leq 0,05$. Somit kann ein mittelstarker statistisch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen den Werten der CH_{korr} , dem CRF_{korr} und der Zelldichte pro mm^2 angenommen werden. Das bedeutet je höher die Werte der CH_{korr} und CRF_{korr} sind, desto geringer ist die Anzahl der Zellen des Hornhautendothels pro mm^2 .

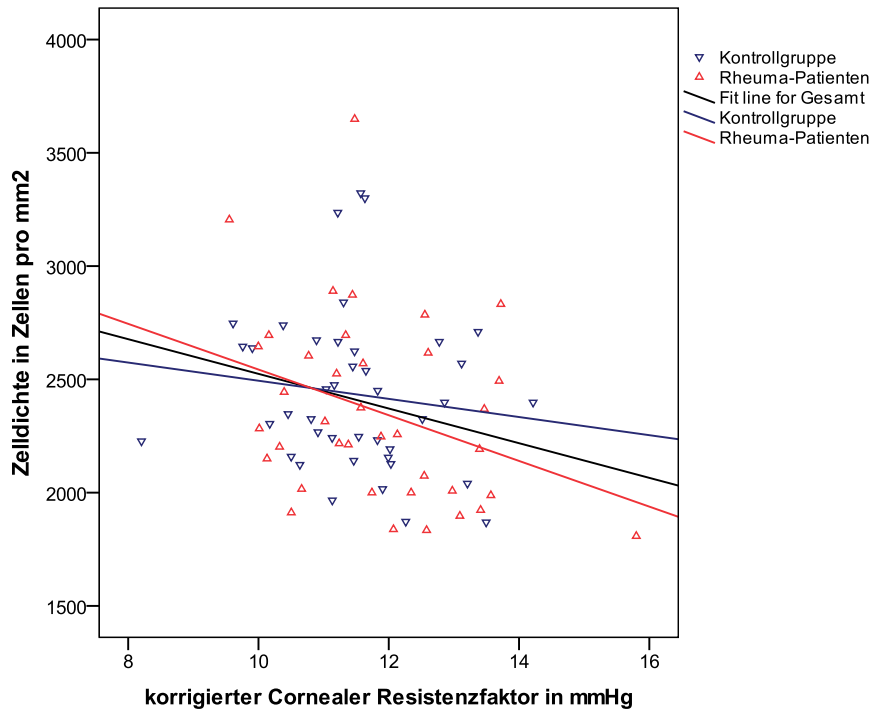


Abbildung 39: Korrigierter cornealer Resistenzfaktor in Abhängigkeit der Zelldichte in Zellen pro mm². Durch den Korrelationskoeffizienten von $r = -0,269$ ergibt sich ein negativer Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen.

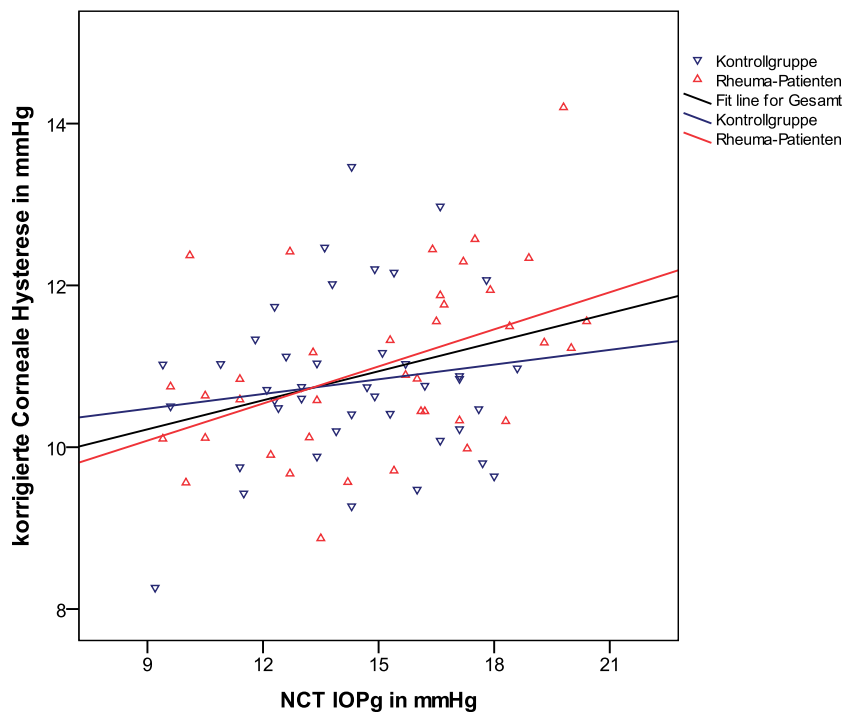


Abbildung 40: Abhängigkeit der korrigierten cornealen Hysterese (CH_{korrt}) von Goldmann- verwandten Werten gemessen mit dem ORA (NCT IOP_g) in mmHg. Es kann ein mittelstarker signifikant positiver Zusammenhang dargestellt werden. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,283$.

In den folgenden Abbildungen 40 und 41 sind die Korrelationen zwischen der CH_{korr} und des CRF_{korr} in Bezug zum $NCT\ IOP_g$ dargestellt. Es kann ein mittelstarker signifikant positiver Zusammenhang aufgezeigt werden. Die Korrelationskoeffizienten betragen $r = 0,283$ ($NCT\ IOP_g$ und CH_{korr}) bzw. $r = 0,341$ ($NCT\ IOP_g$ und CRF_{korr}). In der Regressionsgerade zeigt sich, je höher die Werte der CH_{korr} und des CRF_{korr} sind, desto höher steigen auch die Werte der $NCT\ IOP_g$.

Im Vergleich mit den unkorrigierten Werten von CH und CRF zeigen sich zwischen den korrigierten Werten von CH und CRF sowie der Hornhautdicke keine statistisch signifikante Korrelation. Die Signifikanz des Tests beträgt 0,881 (CH_{korr} und Hornhautdicke) und 0,277 (CRF_{korr} und Hornhautdicke). Es besteht kein monotoner Zusammenhang (Abbildung 42, 43).

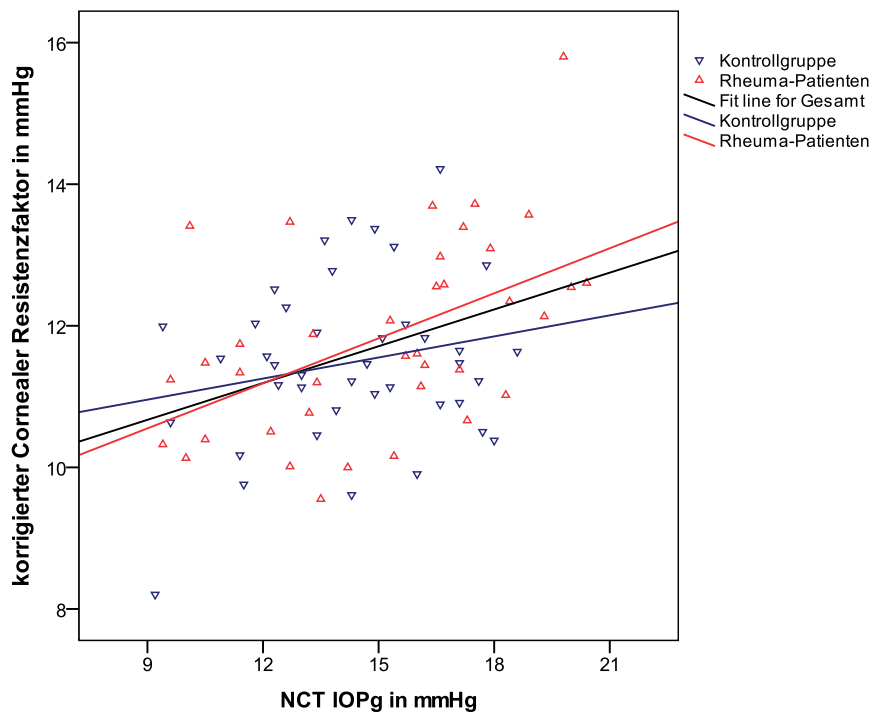


Abbildung 41: Abhängigkeit des CRF_{korr} vom $NCT\ IOP_g$. Es kann ein mittelstarker signifikant positiver Zusammenhang dargestellt werden. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,341$.

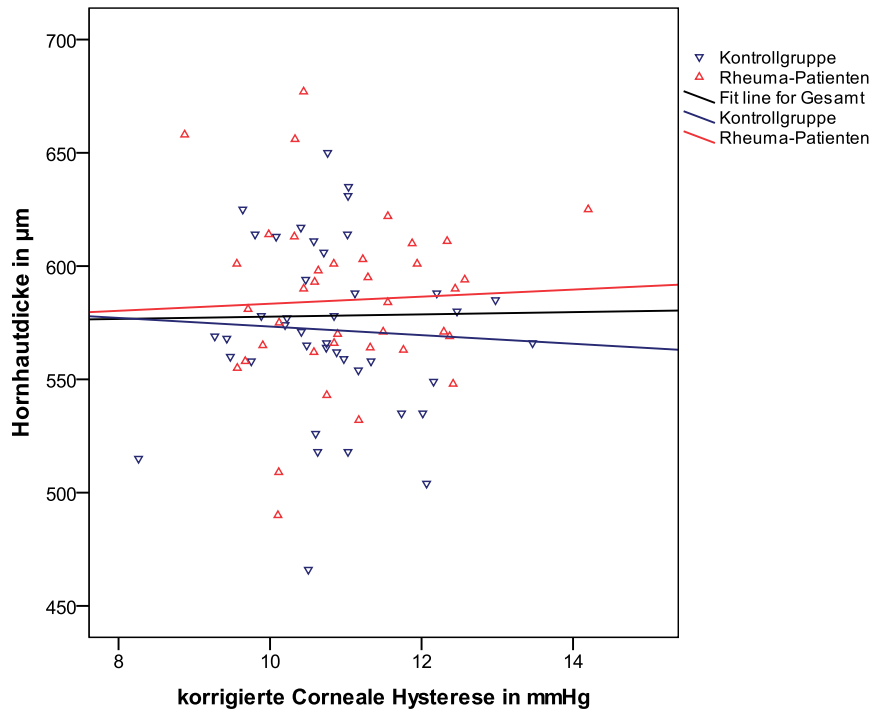


Abbildung 42: Abhängigkeit der Hornhautdicke und der korrigierten cornealen Hysterese. Im Vergleich mit den unkorrigierten Werten der cornealen Hysterese zeigt sich hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,881$).

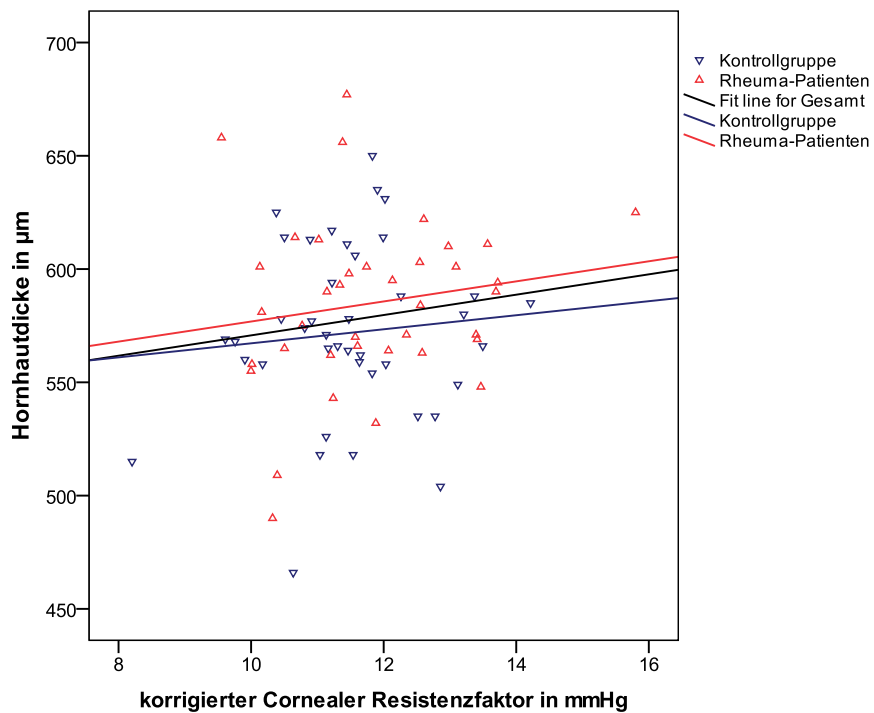


Abbildung 43: Abhängigkeit der Hornhautdicke und des korrigierten cornealen Resistenzfaktors. Im Vergleich mit den unkorrigierten Werten des cornealen Resistenzfaktors ergibt sich hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,277$).

3.5.5 Darstellung der Differenz der cornealen Hysterese und des cornealen Resistenzfaktors

Die Differenz der cornealen Hysterese und des cornealen Resistenzfaktors sollte in einer gesunden Hornhaut bei etwa Null oder negativ liegen [56]. Die Differenz in der hier durchgeführten Studie zeigt einen positiven Wert in der Kontrollgruppe als auch in der Patientengruppe (RA $+0,33 \pm 0,93$ mmHg; Kontrolle $+0,52 \pm 0,82$ mmHg). Korrigiert man die CH und den CRF bezüglich CCT und IOP (siehe Kapitel 4.6.8), so entsteht als Differenz ein negativer Wert (siehe Tabelle 38). Im Vergleich der hier untersuchten Studienkollektive zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,034$) zwischen Patienten mit RA und Kontrollgruppe in der Differenzbildung der korrigierten Werte von CH und CRF ($CH_{\text{korr}}, CRF_{\text{korr}}$).

Merkmal	Gruppe	N	Mittelwert \pm Standardabweichung	Signifikanz
CH-CRF	Kontrollgruppe	41	0,52 \pm 0,83	0,336
	Rheuma-Patienten	38	0,33 \pm 0,93	
	Gesamt	79		
$CH_{\text{korr}} - CRF_{\text{korr}}$	Kontrollgruppe	41	-0,68 \pm 0,28	0,034
	Rheuma-Patienten	38	-0,83 \pm 0,30	
	Gesamt	79		

Tabelle 38: Darstellung der Signifikanz zwischen der Differenz der cornealen Hysterese und des cornealen Resistenzfaktors und der Differenz der korrigierten Werte bei Patienten mit RA und gesunden Kontrollen

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Zielsetzung

Durch zahlreiche in der Vergangenheit entwickelte Verfahren konnte die Hornhaut statisch in ihrer Dicke, Verkrümmung und Topografie vermessen werden. Erst mit dem ORA ist es möglich die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut als viskoelastisches Material in vivo dynamisch zu untersuchen. Kollagen, als primäre strukturelle Komponente der Kornea und Sklera, ist für 90% der cornealen Dicke in einer hydrierten Hornhaut verantwortlich. Kollagen der Hornhaut befindet sich hauptsächlich in der Bowman- Membran und im Stroma. Weiterhin sind für den strukturellen Aufbau und die damit verbundenen Eigenschaften der Hornhaut die Grundsubstanz (Glukosaminoglykane, Proteoglykane) der extrazellulären Matrix und deren Zusammensetzung von Bedeutung. Im klinischen Alltag findet die Messung der Biomechanik der Hornhaut derzeit ihren Einsatz bei der Therapieplanung für die refraktive Hornhautchirurgie, wie LASIK oder die photorefraktive Keratektomie (PRK) sowie in der Diagnostik des Keratokonus. Weiterhin spielt das Verfahren eine wichtige Rolle in der Kontrolle des Heilungsverlaufs nach Keratoplastik [56]. Die bisherigen Studien zielen eher auf isolierte ophthalmologische Erkrankungen ab. Die vorliegende Arbeit wurde geplant und durchgeführt, um interdisziplinäre Forschungsansätze, hier zwischen der Ophthalmologie und der Rheumatologie, aufzudecken. Die rheumatoide Arthritis als systemische, primär entzündliche Autoimmunerkrankung des Bindegewebes zeichnet sich durch eine progrediente Gelenkdestruktion durch Angriff der Knorpel- und Knochenstrukturen aus. Hyaliner Knorpel, wie er in den meisten Gelenken vorkommt, besteht aus Knorpelzellen (Chondrozyten, Chondroblasten und Chondroklasten), die sich vereinzelt in der Extrazellulärmatrix befinden. Die Extrazellulärmatrix des hyalinen Knorpels ist der der Hornhaut sehr ähnlich. Gemeinsam sind der Aufbau aus Kollagenen und Proteoglykanen. Chondroitinsulfat und Keratansulfat sowie Glucosaminoglykane und Proteoglykane befinden sich in der menschlichen Hornhaut und im Knorpel. Unterschiedlich ist jedoch das Vorkommen der verschiedenen Kollagene. In der Hornhaut findet man vorwiegend Kollagen Typ I, aber auch III, V, VI und VII. Im hyalinen Knorpel, der die meisten Gelenke auskleidet, wird hauptsächlich Kollagen vom Typ II, IX und XI beobachtet. Durch die unterschiedliche Verteilung der Kollagene ist es möglich, dass die Autoimmunreaktion nur bestimmte Kollagene betrifft. Bisher ist aus der Literatur ein interdisziplinärer Ansatz zur

Untersuchung der Biomechanik der Hornhaut nicht bekannt. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen stellten wir die Nullhypothese (H_0): Die Biomechanik der Hornhaut unterscheidet sich nicht zwischen Patienten mit einer seit mindestens 10 Jahren bestehenden rheumatoiden Arthritis und gesunden Kontrollen, gegen die Alternativhypothese (H_1): Die Biomechanik der Hornhaut unterscheidet sich zwischen Patienten mit einer seit mindestens 10 Jahren bestehenden rheumatoiden Arthritis und gesunden Kontrollen. Primärer Endpunkt ist die Messung der Biomechanik der Hornhaut. Sekundäre Endpunkte sind die Hornhautdicke, die Endothelzellzahl, die Applanationstonometrie nach Goldmann, die dynamische Konturtonometrie, die Messung der hornhaut-kompensierten (hornhautunabhängigen) Augendruckwerte sowie der Augeninnendruck ähnlich der Goldmann-Werte. Die Durchführung zielt eher auf quantitative Aspekte spezifischer Veränderungen ab, als auf die Differenzierung der Ursachen.

In der hier durchgeführten klinischen, prospektiven Untersuchung galt es zu prüfen, ob sich bei Patienten mit einer RA im Vergleich zu gesunden Kontrollen Unterschiede der Biomechanik im Rahmen von Veränderungen des strukturellen Aufbaus der Hornhaut aufzeigen lassen, welche durch die oben aufgeführten immunhistologischen Besonderheiten auftreten könnten. Weiterhin sollten Unterschiede in der IOP-Messung durch die Verwendung unterschiedlicher Messverfahren des Augeninnendrucks erhoben werden. Durch Ausschlusskriterien sollte das Vorliegen weiterer Komorbiditäten verhindert werden, um weitere Einflussfaktoren zu minimieren.

4.2 Reproduzierbarkeit der Messergebnisse mit dem ORA

Spörl et al. gibt einen Variabilitätskoeffizienten, als Maß für die Genauigkeit, von 10-12% bei der Messung mit dem ORA innerhalb einer Sitzung an [56]. Weiterhin ermittelte die Gruppe einen Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) von 0,8, welcher eine starke Übereinstimmung aufzeigt, wenn mindestens 2 Untersucher vorhanden sind und mehrere Beobachtungszeitpunkte miteinander verbunden werden. Ihre Ergebnisse können durch weitere Studien bestätigt werden [69,70]. Der ORA ist damit für den routinemäßigen Einsatz in der Klinik geeignet.

4.3 Tageszeitliche Schwankungen

Die Messung mit dem ORA erfolgte während der Tageszeit. Bisher sind keine statistisch signifikanten tagesabhängigen Schwankungen belegt worden [71].

Intraindividuelle Vergleiche sollten zur selben Tageszeit erfolgen. Sie spielen jedoch in dieser Arbeit eine eher untergeordnete Rolle. Es zeigte sich eine nicht signifikante Schwankung im Tagesverlauf zwischen $12,7 \pm 2,3$ mmHg (8 AM) und $12,2 \pm 2,0$ mmHg (11 AM) [71].

4.4 Diskussion der Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen werden konnten nur Teilnehmer mit einer unterschriebenen Einverständniserklärung. Dies entspricht der Norm klinischer Forschungspraxis. Für die Kontrollgruppe gab es keine weiteren Einschlusskriterien, als dass die Gruppe nach Alter und Geschlecht für die Patienten mit RA ausgesucht wurde.

4.4.1 Diskussion der Charakterisierung der Patienten mit RA

Zur quantitativen Bewertung des Krankheitszustandes fand der Disease Activity Score (DAS 28) Anwendung. Eine weitere Charakterisierung der Patienten fand mit dem Funktionsfragebogen Hannover sowie einer numerischen Skala eines Selbsteinschätzungsbogens zur subjektiven Patienteneinschätzung statt. Im DAS 28 zeigte sich zwar eine ähnliche Anzahl der Beteiligung geschwollener sowie druckschmerzhafter Gelenke zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern, jedoch war die Schwankungsbreite der aktuellen Krankheitsaktivität sehr unterschiedlich (DAS 28 Anzahl der schmerzhaften Gelenke: Minimum 3,0; Maximum 28). Als Einschlusskriterium für die Patienten mit RA wurde ein Zeitraum für die Erkrankungsdauer von durchschnittlich 10 Jahren gewählt, da die Hornhaut als bradytrophes Gewebe nur langsamen Veränderungen unterliegt. Für die Erneuerung der Kollagenfibrillen werden 2-3 Jahre benötigt [32]. Wie Tabelle 6 (Dauer der Erkrankung, siehe Anhang) zeigt, betrug der MW \pm STABW der Erkrankungsdauer $11,37 \pm 7,56$ Jahre. Auch die Schmerzdauer der Patienten mit RA lag durchschnittlich bei $10,18 \pm 3,71$ Jahren (Tabelle 7, siehe Anhang). Ähnlich der Krankheitsaktivität zeigte auch die Erkrankungsdauer eine sehr hohe Schwankungsbreite von 4-33 Jahren. Der Abstand von 2-3 Jahren, welchen die Hornhaut benötigt, um Veränderungen entstehen zu lassen, wurde eingehalten, jedoch sollte in der weiteren Planung von klinischen Studien an der Vereinheitlichung des Studienkollektivs gearbeitet werden, um so Veränderungen über die Zeit erfassen zu können (nach 5, 10, 20 Jahren Erkrankung). Weiterhin wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology erfüllten. Dabei ist zu

beachten, dass für die Diagnosestellung 4 der 7 Kriterien erfüllt sein mussten. Um die Patienten in die Studie einzuschließen war es aber unerheblich, ob eines der Kriterien aktuell existierte, da durch das lange Bestehen der Diagnose bei den meisten Fällen eine Therapie-induzierte Remission vorlag. In Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten der Rheumatologie wurde die Diagnose aus der Akte des Patienten entnommen. Wichtig ist es Subgruppen der Patienten mit RA herauszufiltern. Beispielsweise wurde das Syndrom des trockenen Auges oder das sekundäre Sjögren-Syndrom (SS) hier nicht in die Untersuchung miteinbezogen. Das SS ist mit einer zugrundeliegenden Autoimmunerkrankung, zum Beispiel der RA, assoziiert. Es zeigt sich eine lymphozytische Infiltration der exokrinen Drüsen und der mukösen Membranen. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine sekundäre Reduktion und Anomalien des Tränenfilms sowie durch eine Erkrankung der Augenoberfläche [72]. Studien konnten zeigen, dass T-Helfer-Lymphozyten vom Typ 17 (TH 17), welche Interleukin 17 (IL-17) produzieren, an einer Reihe von Erkrankungen u.a. Psoriasis, Enzephalitis disseminata [73] und RA [74] beteiligt sind. Es ist bekannt, dass IL-17 Immunzellen, Epithelzellen und stromale Zellen der Hornhaut anregen kann, um proinflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL)-6, IL-1, IL-8 und TNF- α (Tumornekrosefaktor) sowie extrazelluläre Matrix abbauende Metalloproteinasen zu produzieren [75,76]. Die Messung von IL-17 im Tränenfilm korrelierte mit der klinischen Ausprägung einer Epitheliopathie besonders bei Patienten mit systemischer und entzündlicher Autoimmunerkrankung [77]. Die Messung von IL-17 im Tränenfilm kann eine Möglichkeit darstellen den Grad der okulären Beteiligung am Entzündungsprozess quantitativ zu evaluieren und somit in Zukunft einheitliche Patientenkollektive zu definieren.

4.5 Diskussion der Ausschlusskriterien

Vaskuläre Komorbiditäten galten für die Patienten- und Kontrollgruppe als Ausschlusskriterium (siehe 2.1.6, Seite 27), da es bei den dort genannten Erkrankungen durch eine verstärkte Artherosklerose mit eventuellem Einfluss auf kollagene Strukturen zur Verfälschung der Ergebnisse kommen kann [78], weshalb Veränderungen nicht eindeutig einer RA zugeordnet werden könnten. Weiterhin wurde streng auf pathologische Veränderungen der Augen und der Sehfähigkeit geachtet, da durch die vorgesehene ausgesprochen sensitive ophthalmologische Diagnostik geringe Abweichungen, vor allem der Hornhaut, die Datenanalyse verfälschen können. Beispielsweise liegt bei einer Myopie ein längerer Bulbus vor, so dass es zu einer

Dehnung der okulären Strukturen und folglich zu einer Ausdünnung der zentralen Hornhautdicke kommt [79], was wiederum Einfluß auf die Biomechanik der Hornhaut nehmen kann. Auch Augendrucke über 21 mmHg bzw. ein Glaukom haben Einfluß auf die korrigierte CH. Diese zeigt sich signifikant erniedrigt beim POWG [80]. Auf die cup-disc-ratio als Beschreibung der Papillenexkavation wurde bei der Untersuchung des hinteren Augenabschnitts mit der Spaltlampenmikroskopie geachtet, da auch bei einem als normal angesehenen Augeninnendruck ein Normaldruckglaukom vorliegen kann, welches wie ein POWG eine auffällige Papillenexkavation zeigt. Auch bei einem Normaldruckglaukom liegt eine signifikant erniedrigte CH gegenüber einem Normalkollektiv vor [81]. Ein Anstieg der CH und des CRFs konnte bei Patienten mit Diabetes mellitus nachgewiesen werden, besonders bei schlecht eingestellten Blutzuckerwerten mit einem HbA_{1c} von $\geq 7\%$ [82]. Die hyperglykämischen Zustände beim Diabetes mellitus führen zur Veränderung der biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut durch das Anregen einer stromalen Kollagenvernetzung durch Glykosylierung der Glukosaminoglykane und der Proteoglykane [83]. Es resultiert eine Festigkeitszunahme der Hornhaut.

4.6 Diskussion der Untersuchungsergebnisse

4.6.1 Corneale Hysterese und cornealer Resistenzfaktor

Durch die spezielle Anordnung der Kollagenfibrillen und der Grundsubstanz der extrazellulären Matrix stellt die Hornhaut ein spezielles visko-elastisches Gewebe dar. Die corneale Hysterese (CH) als Maß für die visköse Dämpfung des Hornhautgewebes ist abhängig vom Gehalt und der Viskosität der Glukosaminoglykane (GAG) und Proteoglykane sowie von der Kollagen-Matrix-Wechselwirkung [56]. Der corneale Widerstandsfaktor (CRF) entsteht durch die visköse Dämpfung und vor allem durch den elastischen Widerstand der Hornhaut. Damit charakterisiert er den Gesamtwiderstand der Hornhaut gegen Verformung [56]. Studien an Normalpopulationen zeigen, als optimale Anpassung an die physiologischen Anforderungen, ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den viskösen und elastischen Anteilen der Hornhaut. Dies bestätigt die starke Korrelation von CH und CRF mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,7$ (0 oder 0 %: kein linearer Zusammenhang, 1 oder 100%: hoher linearer Zusammenhang) [56]. Ausreichend dämpfende Gewebeeigenschaften sind also charakteristisch für eine gesunde Hornhaut [80]. Spörl et al. (2009) beschreibt in seiner Arbeit, dass die

Differenz von $CH_{\text{korr}} - CRF_{\text{korr}}$ bei etwa Null oder negativ liegt. Dies wird erklärt durch das bestehende Gleichgewicht zwischen visköser (CH) und gesamtelastischer (CRF) Komponente. Die gesamtelastische Komponente überwiegt leicht aufgrund des elastischen Anteils. In Tabelle 32 sind die Differenzen zwischen CH-CRF aus der Literatur zusammengetragen. Eine negative Differenz zeigt sich in der Gruppe der verschiedenen Glaukomformen und der Kataraktgruppe sowie bei Diabetes mellitus. Die Differenz von CH-CRF zeigt in unseren beiden untersuchten Gruppen einen positiven Wert (RA $+0,33 \pm 0,93$ mmHg; Kontrolle $+0,52 \pm 0,82$ mmHg). Korrigiert man allerdings die CH und den CRF (siehe Kapitel 4.6.8) und macht die Werte unabhängig von CCT und Augeninnendruck entstehen folgende Differenzen von $CH_{\text{korr}} - CRF_{\text{korr}}$: RA $-0,83 \pm 0,30$ mmHg, Kontrolle $-0,68 \pm 0,28$ mmHg (siehe 3.5.5 Darstellung der Differenzen der cornealen Hysterese und des cornealen Resistenzfaktors). Das Verhältnis von $CH_{\text{korr}} - CRF_{\text{korr}}$ verändert sich zu einem negativen Wert. Wie bereits beschrieben beträgt bei einer gesunden Hornhaut die Differenz etwa Null oder ist negativ. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von $p = 0,034$ zwischen den beiden Gruppen. Durch den negativeren Wert der Differenz zwischen CH-CRF in der Gruppe der Patienten mit RA lässt sich hier auf ein Missverhältnis zwischen dem elastischen und dem viskösen Anteil der Hornhaut schließen. Das bedeutet, dass der visköse Anteil und damit die Dämpfungskapazität verringert sind. Im Gegensatz dazu kommt es in der LASIK- und Keratokonusgruppe zu einem positiven Ergebnis der Differenz. Dies deutet auf einen überwiegend viskösen Anteil der Hornhaut und eine mögliche Abnahme der elastischen Fähigkeiten [56]. Die Differenz der Kontrollgruppe zeigt ebenfalls einen negativen Wert, der durch eine alterbedingte Vernetzung der Kollagenfasern und die sich daraus ergebende Abnahme der Hornhautfestigkeit und des Elastizitätsmoduls entwickelt [56].

In den bisherigen Publikationen schwanken die mit dem ORA ermittelten Werte, die ein Normalkollektiv charakterisieren, erheblich (Tabelle 33). Vor Kataraktoperation ergab sich eine CH von $10,5 \pm 2,5$ mmHg ($n=101$) [84]. In einer weiteren Arbeit mit $n=339$ Augen mit einem durchschnittlichen Patientenalter von 28 Jahren wird die CH mit $9,6$ mmHg angegeben [85]. Die Variabilität der mittels der gleichen Untersuchungstechnik gewonnenen Werte der CH unterstreicht die Notwendigkeit, eine Normevaluierung für die Messtechnik an einem eigenen Kollektiv vorzunehmen. Die Mittelwerte der CH der hier durchgeführten Studie liegen bei beiden Patientengruppen innerhalb der im Text

und in Tabelle 33 angegebenen Werten, obwohl die in dieser Arbeit ermittelten Werte die höchsten Werte sind. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich nicht.

Einflussfaktor	CH-CRF (korrigierte Werte)
Normaldruckglaukom	-0,43 ± 0,42
Okuläre Hypertension	-0,84 ± 0,50
Glaukom	-0,9 ± 1,97
Diabetes mellitus	-0,85 ± 0,70
Katarakt	-1,13 ± 0,96
Keratokonius	+1,21 ± 0,963
LASIK	+1,21 ± 0,65

Tabelle 32: Differenz von CH_{korr} und CRF_{korr} bei verschiedenen Krankheitsbildern [56]

Die hohe Schwankungsbreite der verschiedenen Normalkollektive ist wahrscheinlich durch eine Varianz ethnischer Herkunft der Probanden, Alter, Hornhautdicke sowie durch unterschiedliche Patientenspektren bedingt. Weiterhin können ungleiche Gerätekalibrierungen oder Versionen der Software eine mögliche Ursache sein [80]. Im Jahre 2006 wurde bei $n=207$ ein CRF-Wert von $10,3 \pm 2,0$ mmHg ermittelt, wobei sich eine interindividuelle Schwankung zwischen 5,1-17,1 mmHg zeigte [86]. Weitere Studien ergaben einen etwas niedrigeren MW \pm STABW von $9,47 \pm 1,75$ mmHg [87]. Durchschnittlich höhere CRF-Werte von $10,9 \pm 2,4$ mmHg sowie $11,68 \pm 1,4$ mmHg konnten ebenfalls in der Literatur ermittelt werden [88,89]. Die hier vorliegende Studie zeigt einen MW \pm STABW von $11,41 \pm 1,68$ mmHg in der Gruppe mit RA. Die gemessenen Werte stimmen mit den Messdaten von Hager et al. und Cheng et al. überein [88,89]. Einen statistisch signifikanten Unterschied gibt es auch hier zur Kontrollgruppe nicht (K $10,80 \pm 1,37$ mmHg).

Studien konnten erniedrigte Werte der CH und des CRFs bei der Fuchs-Endotheldystrophie im Vergleich zum Normalkollektiv aufzeigen [56]. Mit zunehmendem Schweregrad eines Keratokonus verringern sich die Werte der CH und des CRFs [56, 90,91]. Nach einer Behandlung des fortschreitenden Keratokonus mit der Riboflavin/UVA-Vernetzung (cross linking) der Kollagenfibrillen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der CH und des CRFs zum Normalkollektiv gemessen werden [92]. Eine mögliche Ursache kann das dynamische Messverfahren des ORAs

darstellen, welches maßgeblich die Trägheit und die viskösen Eigenschaften der Hornhaut (Kollagen-Grundsubstanz-Wechselwirkung und Grundsubstanz) charakterisiert [56,93]. Bestätigt wird diese Annahme durch die Abnahme der CH bei Hornhautquellung, beispielsweise nach Katarakt-OP oder nach kontaktlinseninduzierter Quellung der Hornhaut. Hierbei kommt es durch den Wassereinstrom zwar zu einer Dickenzunahme der zentralen Hornhautdicke, jedoch durch die geringere Viskosität von Wasser zu einer Verringerung der Dämpfungseigenschaften der Hornhaut. Daraus resultiert eine Abnahme der CH [94].

Studie	Anzahl untersuchter Augen	Alter der Probanden in Jahren	CH in mmHg	CH in mmHg (SB)
Luce (2005) [85]	30	28	9,6	-
Shah et al. (2006) [95]	207	-	10,7±2,0	6,1 bis 17,6
Hager et al. (2007) [89]	156	-	10,6±2,3	-
Montard et al. (2007) [96]	100	-	10,25±1,6	-
Kamiya et al. (2009) [97]	86	39,1±14,5	10,2±1,3	-
Mangouritsas et al. (2008) [98]	74	59,2±14,2	10,97±1,59	-
Schroeder et al. (2008) [80]	80	66,2±11,9	10,6±2,3	-
Hager et al. (2009) [99]	385	65.0±16	10.4±1.9	-
Kotecha et al. (2010) [100]	123	54.0 ± 16.2	10.85 ± 1.68	-
Abitbol et al. (2010) [101]	75	61.44 ± 10.9	10.46 ± 1.6	(7.1–14.9)
Vorliegende Studie Kontrollen	41	55,24±3,39	11,32±1,46	7,9 bis 14,3
Vorliegende Studie Rheumapatienten	38	57,47±5,04	11,74±1,35	9,4 bis 15,7

Tabelle 33: Auflistung bisher durchgeführter Studien bezüglich Anzahl der untersuchten Probanden, Probandenalter (angegeben in Mittelwert und Standardabweichung), der CH (corneale Hysterese angegeben in Mittelwert und Standardabweichung), sowie deren Spannweite (SB)

4.6.2 Zentrale Hornhautdicke, corneale Hysterese und cornealer Resistenzfaktor

Die von uns ermittelten Werte der zentralen Hornhautdicke beider Gruppen mit dem spaltlampengestützten Orbscan II liegen im Bereich vieler bereits veröffentlichter Studien, wobei darauf zu achten ist, ob der Ultraschall-Äquivalenzfaktor (UÄF)

Anwendung fand. Rüfer et al. (2007) untersuchte 777 Augen ohne dem UÄF und ermittelte einen $MW \pm STABW$ von $595 \mu\text{m} \pm 41\mu\text{m}$ [108], der mit denen von uns ermittelten Werten vergleichbar ist ($K 571,80 \pm 38,49 \mu\text{m}$, $RA 584,95 \pm 37,44 \mu\text{m}$, Tabelle 19, siehe Anhang). In weiteren Studien mit dem UÄF (CCTx 0,92) schwankte die CCT zwischen $553,22\mu\text{m} \pm 25,47\mu\text{m}$ (n= 70) und $559,33 \pm 41,1\mu\text{m}$ (n=200) [109,110]. Verschiedene Arbeiten konnten eine signifikante Korrelation zwischen der CH und der CCT aufzeigen [85,95]. Weiterhin wurde ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der CH, dem CRF und der CCT beschrieben [94]. Eine Vielzahl anderer Studien konnten diese Korrelation bestätigen [90,111]. Auch in der hier durchgeführten Arbeit lässt sich in der Gruppe mit RA sowie in der Kontrollgruppe eine positive Korrelation zwischen der CH/CRF und der CCT bzw. CH und CRF aufzeigen (Abbildung 28, 29, 31).

Studie	Anzahl der untersuchten Augen	Alter der Probanden in Jahren	CRF in mmHg	CRF in mmHg (SB)
Shah et al. (2006) [95]	207	$62,1 \pm 18,1$	$10,3 \pm 2,0$	5,7 - 17,1
Shen et al. (2008) [102]	90	$33,7 \pm 12,4$	$8,57 \pm 1,63$	-
Wasielca-Poslednik et al. (2010) [103]	46	$49,5 \pm 21,2$	$10,7 \pm 2,7$	6,3 - 20,4
Medeiros et al. (2010) [104]	153	54 ± 15	$9,47 \pm 1,75$	4,68 - 14,15
Yenerel et al. (2011) [105]	42	$70,5 \pm 8,0$	$11,34 \pm 2,5$	-
Kotecha et al. (2010) [106]	123	$54,0 \pm 16,2$	$10,62 \pm 1,64$	-
Detry-Morel (2012) [107]	25	$58,4 \pm 14,7$	$10,7 \pm 1,5$	-
Vorliegende Studie Kontrollen	41	$55,24 \pm 3,39$	$10,80 \pm 1,37$	6,4 - 13,7
Vorliegende Studie Rheumapatienten	38	$57,47 \pm 5,04$	$11,41 \pm 1,68$	7,9 - 16,1

Tabelle 34: Auflistung bisher durchgeführter Studien bezüglich Anzahl der untersuchten Probanden, Probandenalter (angegeben in Mittelwert und Standardabweichung), der CRF (cornealer Resistenzfaktor angegeben in Mittelwert und Standardabweichung), sowie dessen Spannbreite (SB)

Die Korrelation besagt, je höher der Wert der Hornhautdicke beträgt, desto höher sind auch die visköse Dämpfung sowie der Gesamtwiderstand der Hornhaut gegen Verformung durch einen höheren Gehalt an Kollagenfasern und Grundsubstanz [56].

Durch die Korrektur der Werte der CH und des CRFs bezüglich der CCT und des Augeninnendrucks (siehe 4.6.8) ändern sich die bisher bestehenden Zusammenhänge nicht. Eine positive Korrelation zwischen CH_{korrr} und CRF_{korrr} bleibt bestehen. Die CH_{korrr} und der CRF_{korrr} zeigen nach Korrektur der CCT und des IOP_{cc} gegenüber der Kontrollgruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied, so dass hier gute Dämpfungseigenschaften in beiden Untersuchungsgruppen nachgewiesen werden konnte.

Beim primär chronischen Offenwinkelglaukom zeigte sich eine Unabhängigkeit zwischen CH und CCT als mögliche strukturelle Veränderungen der Hornhaut. Dabei ist unklar, ob die Veränderungen eine Folgeerscheinung des Glaukoms sind, eine Folge der Therapie oder sogar im ursächlichem Zusammenhang mit der Glaukomerkrankung stehen [80]. Weiterhin konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der CH und CRF und der Hornhautdicke bei Patienten mit Keratokonus gefunden werden [91]. Diese Erkenntnisse geben Anhalt für Abweichungen des Aufbaus der Hornhaut bei unterschiedlichen Augenerkrankungen.

4.6.3 Endothelzelldichte

Die in der Literatur angegebenen Werte der Endothelzelldichte unterscheiden sich erheblich (Tabelle 35). So wird beispielsweise mit dem TOPCON 1000 Non-Kontakt-Endothelmikroskop ein Wert von 3519 Zellen/ mm^2 angegeben (range: 2598-5312 Zellen/ mm^2) bei einem Alter der Patienten von 6-83 Jahren [112]. Weitere Arbeiten mit dem TOPCON 1000 Non-Kontakt-Endothelmikroskop liefern ähnliche Ergebnisse von 3015 ± 265 Zellen/ mm^2 bei 121 untersuchten gesunden Augen [113] und 3211 ± 286 Zellen/ mm^2 bei insgesamt 50 untersuchten gesunden Augen [114]. Deutlich niedrigere Werte wurden mit dem TOPCON 2000 Non-Kontakt-Endothelmikroskop bei 525 gesunden Augen einer iranischen Population ermittelt (1961 ± 457 Zellen/ mm^2) [115]. In der hier durchgeführten Studie wurde mit dem Konan Non-Kontaktspekulummikroskop 8000 ein Mittelwert von $2358,89 \pm 409,46$ Zellen/ mm^2 in der Gruppe der Patienten mit RA erhoben. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein Mittelwert von $2434,76 \pm 348,38$ Zellen/ mm^2 (Tabelle 20, siehe Anhang). Ein signifikanter Unterschied beider Gruppen ist nicht nachzuweisen. Die Werte in unserer Studie korrelieren mit denen von Praveen et al., der mit dem selben Endothelmikroskop in einer Vergleichsgruppe iranischer Herkunft ($n = 993$) mit klarer Linse eine Endothelzellzahl von $2241,52 \pm 158,69$ Zellen/ mm^2 ermittelte (Tabelle 35) [116].

Einflüsse auf die corneale Endothelzelldichte sind bekannt und publiziert worden. Zum Beispiel konnte eine signifikant verminderte Endothelzellzahl bei Probanden mit einem Pseudoexfoliationssyndrom-Syndrom (PEX-Syndrom) nachgewiesen werden (PEX-Syndrom $2315 \pm 49,13$ Zellen/ mm^2 ; kein PEX $2482 \pm 20,36$ Zellen/ mm^2) [117]. Bestätigt werden konnte dies in einer aktuellen Arbeit (PEX-Syndrom $2228,5 \pm 290,01$ Zellen/ mm^2 , kein PEX $2500,96 \pm 351,77$ Zellen/ mm^2) [118]. Bezüglich der Untersuchung der cornealen Endothelzelldichte und ethnischer Herkunft konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 3 untersuchten Bevölkerungsgruppen (Indien, Bangladesh, Nepal) nachgewiesen werden [119]. Allein die Werte der mittleren Endothelzellzahl innerhalb untersuchter indischer Populationen differieren stark ($2241,52 \pm 158,69$ Zellen/ mm^2 versus 2714 ± 360 Zellen/ mm^2) [116, 119]. Eine statistisch signifikante Erniedrigung der Endothelzellzahl kann bei Patienten mit einer Katarakt im Vergleich zu Patienten mit klaren Linsen nachgewiesen werden [116]. Ebenfalls zeigt sich das Alter als Einflussfaktor auf die Endothelzellzahl. Mit zunehmendem Alter zeigt sich eine Abnahme der Endothelzellzahl [116]. Weitere Einflüsse auf die Endothelzelldichte bestehen bei Ausprägung eines primär chronischen Offenwinkelglaukoms (POWG). Zum Beispiel konnte eine signifikante Erniedrigung der Endothelzelldichte bei Patienten mit einem POWG im Vergleich zum Normaldruckglaukom (NDG) nachgewiesen werden. Erklärt wird dies durch die höheren Augeninnendruckwerte, die bei einem POWG entstehen [120]. Veränderte Endothelzellzahlen fanden sich aber auch bei bestehendem Diabetes mellitus. Patienten ($n=99$) mit einem durchschnittlich seit 10 Jahren bestehendem Typ II Diabetes ($9,1 \pm 8,2$ Jahre) zeigten eine signifikante Abnahme der Endothelzellzahl [122]. Obwohl in der Literaturrecherche darauf geachtet wurde, dass bei den in der Diskussion verwendeten Studien ein Non-Kontakt-Endothelmikroskop verwendet wurde, ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in der Literatur nur eingeschränkt möglich, da sich die Untersuchungen oft in den Endothelmikroskopen und in der Software unterscheiden. Zusätzlich ist die korrekte Eichung des Gerätes wichtig. Weiterhin kann man die Ergebnisse von Katarakt-Patienten, Patienten unterschiedlichen Alters, ethnischer Herkunft und Augenerkrankungen (POWG, Pseudoexfoliationssyndrom) nicht auf die gesunde Normalbevölkerung schließen.

Eine Veränderung der Endothelzelldichte konnte in der hier durchgeführten Arbeit nicht nachgewiesen werden. Weitere Korrelationen zu ophthalmologischen Parametern wie

Hornhautdicke, Augeninnendruck oder Refraktion zeigten sich ebenfalls als nicht signifikant. Die RA scheint somit keinen Einfluss auf die Endothelzelldichte zu haben.

Studie	Endothelzelldichte in Zellen/mm ² (Mittelwert und Standardabweichung)
Doughty et al. (2000) [112]	3519 (range: 2598-5312)
Isager et al. (2000) [113]	3015± 265
Snellingen (2001) [119]	2720± 364
Inoue et al. (2002) [121]	2543± 254
Praveen et al. (2007) [116]	2241, 52± 158,69
O'Donnell et al. (2004) [114]	3211± 286
Hashemian et al. (2006) [115]	1961± 457
Vorliegende Studie Kontrollen	2434,76± 348,38
Vorliegende Studie Rheumapatienten	2358,89± 409,46

Tabelle 35: Übersicht über Mittelwerte der in der Literatur ermittelten Endothelzelldichten

4.6.4 Dynamische Konturtonometrie (DCT)

Die DCT verfügt über eine exzellente Präzision der Augeninnendruckmessung. Die Messgenauigkeit zeichnet sich durch die beste Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse im Vergleich zur Goldmann-Appplanationstonometrie und der Messung mit dem ORA aus [100]. Der Vorteil dieser Art der Messung des Augeninnendrucks liegt in der Unabhängigkeit von physiologischen Parametern wie CCT, Astigmatismus und Festigkeit der Hornhaut. Eine Korrektur des Augeninnendrucks bei Hornhautdicken von 300-700 µm ist nicht notwendig [123]. Die hier durchgeführte Studie zeigt einen MW± STABW von 15,94± 2,00 mmHg in der Kontrollgruppe bei einer Spannbreite von 11,47 bis 20,13 mmHg. Bei den Rheumapatienten konnte ein Mittelwert von 16,60± 2,58 mmHg ermittelt werden, wobei

das Minimum bei 11,27 mmHg und das Maximum bei 20,90 mmHg lag. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden untersuchten Gruppen zeigt sich nicht. Die in der Literatur angegebenen Werte der DCT-Messung sind mit den von uns ermittelten Werten größtenteils vergleichbar (Tabelle 36) [123, 124, 125].

Studie	Anzahl untersuchter Augen	DCT in mmHg (Mittelwert und Standardabweichung)
Doyle et al. (2005) [124]	25	16,0 ± 3,3
Pourjavan et al. (2007) [125]	52	16,8 ± 2,0
Pelit et al. (2009) [132]	135	17,52 ± 2,0
Renier et al. (2009) [133]	55	16,66 ± 3,99
Morita et al. (2010) [134]	30	13,0 ± 1,6
Nosch et al. (2010) [60]	46	16,51 ± 3,20
Vorliegende Studie Kontrollen	38	15,94 ± 2,00
Vorliegende Studie Rheumapatienten	41	16,60 ± 2,58

Tabelle 36: Überblick über Mittelwert und Standardabweichung vorliegender Studien hinsichtlich der Augeninnendruckwerte gemessen mit dem Pascal®

Im Gegensatz zur GAT, die eine Abhängigkeit von der zentralen Hornhautdicke zeigt, korrelieren die DCT-Werte und die NCT IOP_{cc} nicht mit der Hornhautdicke. Im Vergleich der beiden letztgenannten Augeninnendruckwerte ergibt sich trotzdem ein sowohl statistisch signifikanter als auch klinisch relevanter Unterschied der mittleren Differenz (NCT IOP_{cc} – DCT) [126]. Begründet wird dies mit dem grundlegend unterschiedlichem Prinzip beider Messmethoden des Augeninnendrucks im Rahmen eines dynamischen 20ms-anhaltenden Luftstoßes (ORA) bzw. statischen (DCT) Prozesses, die auf unterschiedliche viskoelastischen Eigenschaften der Hornhaut basieren [126]. Zwischen der GAT-Messung und der DCT konnte Hoffmann et al. [127] keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigen, obwohl eine Reihe von Publikationen über

signifikant höhere Werte der DCT-Messung gegenüber der GAT-Messung berichteten [128,129,130]. Beispielsweise wurden die Werte der GAT Messung und der DCT in 228 gesunden Augen untersucht. Die DCT-Werte zeigten sich durchschnittlich um das 1,7 fache erhöht [131]. Erklärt wird dieser Effekt ebenfalls durch die unterschiedliche Messtechnik. In der hier beschriebenen Arbeit können erhöhte DCT-Werte gegenüber den GAT-Werten in der Gesund- und Rheumagruppe durch eine statistisch signifikante positive Korrelation bestätigt werden. Ebenfalls eine statistisch signifikante positive Korrelation zeigt sich zwischen der DCT-Messung und dem NCT IOP_{cc} und NCT IOP_g. Eine reliable Messung ist mit den hier durchgeführten Methoden möglich. Die DCT-Messung liegt im Vergleich aller Messmethoden am höchsten. Zusätzlich kann in dieser Studie eine Korrelation zur cup/disc ratio des Nervus opticus nachgewiesen werden. Das bedeutet, je höher der gemessene Augeninnendruck ermittelt wurde, desto größer zeigte sich die Sehnervenexkavation (siehe 3.5.3 Korrelation nach Spearman).

4.6.5 Goldmann-Appplanationstonometrie und hornhautunabhängiger Augeninnendruck (corneal kompensierter IOP, NCT IOP_{cc})

Die Werte der Goldmann-Appplanationstonometrie liegen bei allen untersuchten Patienten im Normbereich (RA 13,59± 2,30 mmHg, K 13,66± 2,07 mmHg). Die Werte sind mit den in der Literatur angegebenen Daten vergleichbar [58]. Die erhobenen Daten des NCT IOP_{cc} (RA 14,13± 2,77mmHg, Kontrollgruppe: 13,97± 2,67mmHg) sind niedriger als die vergleichbarer Studien (16,20± 4,1 mmHg, 16,60± 4,1 mmHg) [37,69]. Der NCT IOP_{cc}, ermittelt aus Luftstoßtonometrie und CH, ist weitgehend unabhängig von der CCT [85,89]. Diese Aussage kann in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Damit liegt ähnlich der DCT-Messung ein hornhautdickenunabhängiges Instrument zur Messung des IOPs vor. Im Gegensatz dazu kann mit den erhobenen Daten eine Abhängigkeit der GAT-Werte von der Hornhautdicke nachgewiesen werden. Dieses Prinzip ist lange bekannt und findet täglich in der Glaukomdiagnostik Anwendung [135]. In der Literatur wird die Korrektur der Goldmann- Appplanationstonometrie von 0,19-0,32 mmHg/ 10µm CCT angegeben [136]. Renier et al. konnten 2010 einen mittleren Unterschied in der Messung von GAT - NCT IOP_{cc} von -2,67± 3,66 mmHg feststellen [133]. Es wird beschrieben, dass der Unterschied der Werte beider Messmethoden von der Höhe des IOP abhängt. Je höher der IOP, desto höher gestaltet sich der Unterschied zwischen beiden Augendruckwerten. Je kleiner die CH, desto kleiner ist der Unterschied zwischen NCT IOP_{cc} und GAT. Da in der hier durchgeführten Arbeit der

IOP im Normbereich lag, kann dieser Unterschied in dem Maße nicht herausgearbeitet werden. Signifikant erhöhte Werte der NCT IOP_{cc} –Messung gegenüber der GAT-Messung zeigen sich nicht. Ein positiv signifikanter Zusammenhang des NCT IOP_{cc} besteht zur DCT-Messung, zum NCT IOP_G und zur cup/disc ratio (siehe 3.5.3 Korrelation nach Spearman).

4.6.6 Goldmann-verwandter intraokularer Druck gemessen mit dem ORA[®] (NCT IOP_G)

Im Vergleich mit bereits durchgeführten Studien liegen die in dieser Arbeit erhobenen Daten bezüglich des NCT IOP_G gemessen mit dem ORA in einem verwandten Bereich (Tabelle 37). In der Literatur werden höhere Werte des NCT IOP_G und NCT IOP_{cc} im Vergleich mit den gemessenen GAT-Werten beschrieben. Die Höhe des IOPs ist dabei der maßgebende Parameter. Bei steigenden IOP-Werten kommt es zur Messung höherer Werte von NCT IOP_G und NCT IOP_{cc}. Auch in dieser Arbeit liegen die Werte von NCT IOP_G und NCT IOP_{cc} höher als die der GAT-Werte (siehe 3.4.2 Ergebnisse der Augeninnendruckwerte). Begründet werden kann dies mit einem nichtlinearen Anstieg der cornealen Festigkeit bei steigendem IOP [133]. Weiterhin kann man der Literatur entnehmen, dass je höher der CRF gemessen wird, desto höher ist die Differenz zwischen NCT IOP_G und GAT [133]. Dass nicht nur bei einem Anstieg des CRF_{korrr} ein Anstieg des NCT IOP_G folgt, sondern auch bei Anstieg der CH_{korrr} (Tabelle 30, Korrelation nach Spearman) konnte hier gezeigt werden.

Studie	Anzahl untersuchter Augen	NCT IOP _G MW ± STABW
Streho et al. (2008) [137]	207	15,7± 3,9 mmHg
Renier et al. (2010) [133]	102	16,47± 4,40 mmHg
Morita et al. (2010) [134]	16	12,4± 2,0 mmHg
Vorliegende Studie Kontrollen	41	14,27± 2,47 mmHg
Vorliegende Studie Rheumapatienten	38	15,03± 3,22 mmHg

Tabelle 37: Vergleich verschiedener Studien bezüglich der ermittelten Werte des NCT IOP_G

4.6.7 Einflussfaktoren

Bei statischen Messmethoden werden hauptsächlich die elastischen Elemente der Hornhaut charakterisiert, wobei bei der dynamischen Methode eher die viskoelastischen Anteile berücksichtigt werden. Die dynamisch gemessene („non contact“) Festigkeit ist damit höher als die statisch gemessene („contact“), da diese zusätzlich die Viskosität und die Trägheit der Hornhaut erfasst [138,139]. Die Festigkeitsdifferenz wird hauptsächlich durch die Wechselwirkung der Glukosaminoglykan-Matrix sowie den Kollagenfasern verursacht. Diesbezüglich werden verschiedene Einflussfaktoren auf die Messwerte des ORAs genannt [140]:

- Hornhautdicke und Höhe des intraokularen Druckes
- Alter
- Hornhautkrümmung
- Postoperative Strukturveränderungen (refraktive Hornhautchirurgie, postoperatives Ödem)
- Pathologische Strukturveränderungen bei bestehenden Hornhauterkrankungen (Keratokonus, Fuchs-Endotheldystrophie)

In der hier vorliegenden Arbeit können die letzten 2 Punkte der möglichen Einflussfaktoren aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien vernachlässigt werden. Der Einfluss der Hornhautdicke, des intraokularen Druckes, des Alters und der Hornhautkrümmung sollen hier näher erläutert und auf die erhobenen Daten angewendet werden.

4.6.8 Einfluss der Hornhautdicke und des intraokularen Druckes

Um den Anteil einer Messung herauszufiltern, der ausschließlich die biomechanischen Eigenschaften der Hornhaut beschreibt, ist es notwendig mögliche Einflussfaktoren zu erfassen, um den eigentlichen Messwert korrigieren zu können.

Bereits von mehreren Autoren bestätigt, besteht eine Abhängigkeit der CH und des CRFs von der CCT (siehe Abschnitt 4.6.1) [56,80,88,94]. Dem liegt zugrunde, dass bei einer dickeren Hornhaut mit mehr Kollagenfasern und mehr Grundsubstanz höhere CH- bzw. CRF-Werte gemessen werden [56]. Bezüglich der Abhängigkeit vom IOP werden

verschiedene Angaben in der Literatur gefunden. Es wird eine Unabhängigkeit der CH vom IOP beschrieben [85], was von der Mehrheit der Autoren aber nicht bestätigt werden kann [56,141]. Spörl et al. beschreibt die Einflussgröße Augeninnendruck nachstehend: Mit steigendem IOP kommt es zur Abnahme der CH und zu einer Zunahme des CRFs. Um die Messwerte zu korrigieren und damit unabhängig von Einflussfaktoren wie CCT und IOP zu ermitteln, werden folgende Gleichungen angegeben:

$$CH_{\text{korr}} = CH_{\text{mess}} - 0,2 \text{ mmHg} \times (18 - IOP_{\text{cc}}) + 0,02 \text{ mmHg} \times (540 - CCT)$$

$$CRF_{\text{korr}} = CRF_{\text{mess}} + 0,1 \text{ mmHg} \times (18 - IOP_{\text{cc}}) + 0,02 \text{ mmHg} \times (540 - CCT).$$

Für die Korrektur des IOPs sollte der wahre intraokulare Druck (manometrisch, Pascal[®]) bzw. der hornhautunabhängige IOP_{cc} (NCT IOP_{cc}) verwendet werden. Der nach Goldmann gemessene IOP ist ein durch Hornhautdicke und Biomechanik verfälschter Wert und nicht geeignet für die Korrektur. Als Referenzwerte werden ein intraokularer Druck von 18 mmHg und eine Hornhautdicke von 540µm angegeben [56].

Wie in diesem Abschnitt beschrieben, zeigte sich auch in der hier vorliegenden Arbeit eine Abhängigkeit der CH und des CRFs von der CCT. Unter Anwendung der Korrekturgleichungen kommt es zur Verschiebung der Korrelationen, dargestellt im Abschnitt 3.5.3, Tabelle 31: Korrelation nach Spearman. Diese Verschiebungen werden anhand der CH und des CRFs demonstriert. Es entstehen dabei die korrigierte CH (CH_{korr}) und der korrigierte CRF (CRF_{korr}).

CH Korrelation mit

- Hornhautdicke, NCT IOP_{cc}, CRF, CH_{korr}, CRF_{korr}

CH_{korr} Korrelation mit

- Endothelzelldichte, NCT IOP_G, CH, CRF, CRF_{korr}

CRF Korrelation mit

- Hornhautdicke, NCT IOP_G, CH, GAT, DCT, CH_{korr}, CRF_{korr}

CRF_{korr} Korrelation mit

- Endothelzelldichte, NCT IOP_G, CH, CRF, CH_{korr}

Durch Anwendung der Gleichungen entsteht eine Unabhängigkeit der korrigierten Werte von CH und CRF (CH_{korr} , CRF_{korr}) von der CCT. Gleichzeitig ist eine Abhängigkeit beider Werte von der Endothelzelldichte zu beobachten. Durch eine Abnahme der Endothelzellzahl kommt es zu einer erhöhten Hydratation der Hornhaut und damit zu einer Zunahme der Hornhautdicke, die eine Änderung der Viskosität der Grundsubstanz zur Folge hat [56]. Zur Folge hat dies eine Abnahme der CH und damit auch der Dämpfungskapazität der Hornhaut. Ein vergleichbares Ergebnis konnte nach kontaktlinseninduzierter Quellung der Hornhaut nachgewiesen werden [94]. Auch dabei kam es zur Abnahme der CH. Durch eine deutlich geringere Viskosität von Wasser im Vergleich zu Glukosaminoglykanen kommt es zur Veränderung biomechanischer Eigenschaften. Bei ödematöser Schwellung der Hornhaut treten Verschiebungen der Viskosität der Matrix sowie Veränderungen der Wechselwirkung zwischen Proteoglykanen auf, welche für die CH entscheidend sind [56].

4.6.9 Einfluss des Alters

Infolge physiologischer Gewebealterung mit zunehmendem Lebensalter kommt es zur Reduktion der zentralen Hornhautdicke [142]. Weiterhin zeigt sich ein Verlust visköser Anteile in der Grundsubstanz (Proteoglykane, Glukosaminoglykane), was in einer Abnahme der CH mündet [70,143]. Aufgrund altersbedingter Vernetzung der Kollagenfasern der Hornhaut entwickelt sich wiederum eine Zunahme der Hornhautfestigkeit und des Elastizitätsmoduls [140]. In einer Studie konnte bei einer Anzahl von 777 untersuchten Augen eine statistisch signifikante Zunahme der Hornhautdicke mit dem Alter verzeichnet werden (10-39 Jahre $591 \pm 41 \mu\text{m}$, 40-80 Jahre $600 \pm 39 \mu\text{m}$, $p = 0,03$) [108]. Dies wird mit einer steigenden Hydratation der Hornhaut durch den Verlust der Endothelzellen mit zunehmendem Alter begründet. Weitere Einflussgrößen sind hormonelle Umstellungen, ein Sicca-Syndrom und eine Gewichtszunahme, die ebenfalls Alterungsvorgängen unterliegen [108]. Veränderungen der physiologischen Gewebealterung müssen von pathologischen Veränderungen unterschieden werden. Dabei zeigte sich eine Verringerung des CH_{korr} -Werts um $-0,25$ mmHg pro Lebensdekade bzw. des CRF_{korr} -Wertes um $-0,29$ mmHg pro Lebensdekade mit einem geringen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,2$ [56]. Auch fand sich eine Altersabhängigkeit der CH von $-0,26$ mmHg bei Patienten mit Diabetes mellitus [144]. Im Gegensatz dazu konnte bei Kindern kein Unterschied der CH ($n=42$) im Vergleich zu

Werten von Erwachsenen in der Literatur ermittelt werden. Eine Korrelation mit dem Alter fand sich nicht [145].

Spörl et al. schlussfolgert aufgrund in seiner Arbeit ermittelten altersabhängigen Veränderungen, dass die CH und der CRF die Grundsubstanz, und nicht das Kollagengerüst, biomechanisch charakterisieren [56]. Diese Annahme wäre eine mögliche Erklärung dafür, daß sich bei den Rheumapatienten auch nach der Korrektur der CH und des CRFs von der CCT und des hornhautunabhängigen Augeninnendrucks im Vergleich zur altersgematchten Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede im Rahmen von Kollagenumbauprozessen nachweisen lassen.

4.7 Klinische Relevanz

Die genaue Kenntnis von Normwerten und deren Einflussfaktoren ist enorm wichtig, um strukturelle Veränderungen, z.B. im Rahmen einer physiologischen Gewebeeralterung, von pathologischen Vorgängen unterscheiden zu können. In der Augenheilkunde können die CH und der CRF als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel bei der Erkennung und der Progressionsanalyse einer cornealen Erkrankung dienen. Wie bereits diskutiert, hat das Alter, der Augeninnendruck und die Hornhautdicke einen Einfluss auf die Biomechanik der Hornhaut. Diese genannten Parameter können wir bereits durch Berechnungen der Messwerte berücksichtigen. Weitere Erkenntnisse über im Zusammenhang stehende Augenerkrankungen oder Systemerkrankungen sind notwendig, um nicht falsche Schlüsse bezüglich der Aussagekraft des diagnostischen Parameters zu ziehen. Signifikante Veränderungen der cornealen Biomechanik konnten bereits bei verschiedenen Hornhauterkrankungen wie dem Keratokonus, der pellucidalen Hornhautdegeneration und der Fuchs-Endotheldystrophie nachgewiesen werden. Diese Hornhautveränderungen zeigen sich in verschiedenen Schichten der Hornhaut, jedoch gemeinsam ist die herabgesetzte CH und der CRF. Auch nach hornhautchirurgischen Eingriffen wie Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) und photorefraktiver Keratektomie (PRK) konnte eine Abnahme der biomechanischen Stabilität nachgewiesen werden [146,147,148]. Nach PRK oder LASIK zeigt sich bei Hornhäuten mit hohen CH-Werten eher eine Unterkorrektur [146]. Ein Hinweis auf einen präektatischen Zustand trotz normaler Hornhautdicke vor LASIK-Eingriffen kann ebenfalls eine geringe CH sein [149]. Weiterhin führt eine Myopiekorrektur zu einer Abnahme des CRFs [55]. Damit wird deutlich, dass eine Verknüpfung des biomechanischen Zustands mit der Therapieplanung durchaus sinnvoll erscheint.

Davon abzugrenzen sind weitere ophthalmologische Krankheitsbilder wie das Glaukom und die okuläre Hypertension. Hierbei wird der Hornhaut und damit der CH eine besondere Rolle zuteil. Bekannt ist die Hornhautdicke als unabhängiger Risikofaktor für die Ausprägung und Progression eines Glaukoms. Betrachtet man die äußere Hülle des Auges als Ganzes, so wird ein struktureller Zusammenhang zwischen der Hornhaut und der Lamina cribrosa (LC), als kollagenhaltiges Netzwerk des Sehnervenkopfes, vermutet [150]. Wells et al. untersuchte die Deformation der Sehnervenoberfläche bei mittleren Augendruckanstiegen von 64 mmHg sowie die CH bei Patienten mit und ohne Glaukom. Es konnte eine signifikante Verringerung der CH bei Patienten mit Glaukom nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen einem primär chronischen Offenwinkelglaukom und einem Normaldruckglaukom [151]. Weiterhin korrelierte die CH mit der Deformation des Sehnervenkopfes bei Druckerhöhung. Bei einer Glaukomerkrankung zeigte sich ein geringerer CH-Wert, zugleich war der Sehnervenkopf weniger verformbar und die Sehnervenoberfläche war zusammen mit der LC starrer [150]. Auch bei Kindern mit einem kongenitalen Glaukom konnte eine erniedrigte CH im Vergleich mit einer altersgematchten Kontrollgruppe nachgewiesen werden [145]. Im Gegensatz dazu sind bei der okulären Hypertension erhöhte Werte der CH und des CRFs im Vergleich mit Glaukompatienten zu finden [151]. Anhand dieser Erkenntnisse ist es möglich, dass die CH zukünftig als ein unabhängiger Indikator für ein Glaukom in die klinische Diagnostik und Therapieplanung einbezogen werden kann. Ein Anstieg der CH und des CRFs ist auch beim Diabetes mellitus zu verzeichnen, welcher damit bezüglich der cornealen Biomechanik die einzige untersuchte Systemerkrankung bisher darstellt. Bei Patienten mit schlecht kontrollierter Blutzuckereinstellung zeigte sich eine signifikante Erhöhung der korrigierten Werte der CH und des CRFs im Vergleich zu gesunden Probanden und Patienten mit gut eingestellten Blutzuckerwerten. Weiterhin korrelieren die korrigierten Werte von CH und CRF mit dem HbA1c, so dass angenommen werden kann, dass die Biomechanik der Hornhaut auch vom Blutglukosespiegel beeinflusst wird [152].

Ausgehend von den bisherigen Erkenntnissen über die Veränderungen und die Einflüsse auf die Biomechanik der Hornhaut, die erkennen lassen, dass kein spezifischer Wert für eine Erkrankung, sei es eine Systemerkrankung oder allein eine ophthalmologische Pathologie, zu eruieren ist, ist es von besonderer Wichtigkeit ein weites Spektrum dieser Faktoren zu kennen, um keine falschen Schlussfolgerungen für Diagnose, Progression und Therapie zu ziehen. Deshalb sind in Zukunft weitere

Arbeiten erforderlich, die den Einfluß von verschiedenen Systemerkrankungen auf die elastischen bzw. viskösen Eigenschaften der Hornhaut zu untersuchen, um die Aussagekraft der CH und des CRFs weiter zu verbessern.

5 Zusammenfassung

Diese interdisziplinäre Arbeit beschäftigt sich mit der Biomechanik der Hornhaut bei Patienten mit einer seit durchschnittlich 10 Jahren bestehenden rheumatoiden Arthritis und vergleicht diese mit einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe. Durch zahlreiche technische Verfahren konnte die Hornhaut in ihrer Dicke, Verkrümmung und auch Topographie vermessen werden. Bisher blieb der biomechanische Zustand zur Therapieplanung unberücksichtigt, da Informationen über die Biomechanik der Hornhaut nur über Spenderhornhäute in vitro erhalten wurde [140]. Mit dem ORA[®] ist es nun möglich die Hornhaut als viskoelastisches Gewebe in vivo zu untersuchen und biomechanische Eigenschaften mit Hilfe eines bidirektionalen Applanationsprozesses zu beschreiben. Durch einen 20 ms anhaltenden Luftstoß wird die Hornhaut zunächst applaniert, um dann bei abfallenden Luftstoß durch die viskösen Eigenschaften sukzessiv in die Ausgangsform zurückzugleiten. Bei Applanation des Hornhautgewebes bei Ein- und Auswärtsbewegung, welche durch ein elektrooptisches System registriert wird, werden 2 entsprechende Druckwerte registriert. Durch die Verzögerung der Hornhaut zwischen Ein- und Auswärtsbewegung lassen sich verschiedene Parameter ableiten. Die Differenz der Druckwerte ergibt die corneale Hysterese (CH). Weiterhin wird der corneale Resistenzfaktor (CRF), ein Hornhaut-unabhängiger Augeninnendruck (IOP_{cc}) und ein Augeninnendruck (IOP_g), der mit der Goldmann-Applanationstonometrie (GAT), dem Goldstandard der Augeninnendruckmessung, vergleichbar ist, angegeben. Im klinischen Alltag ist die CH bereits ein unabhängiger prädiktiver Faktor bei der Diagnostik eines Glaukoms [153]. Weiterhin wird sie zur Therapieplanung in der refraktiven Chirurgie eingesetzt. Die rheumatoide Arthritis als primär entzündliche Erkrankung des Bindegewebes greift vor allem Knorpel- und Knochenstrukturen durch Migration von Entzündungszellen und Stimulation potenter proinflammatorischer Wirkung an. Hyaliner Knorpel, der durch diese Art von Entzündungskaskade angegriffen wird, besitzt einen Aufbau, der dem der Hornhaut ähnelt. Gemeinsam sind der geringe zelluläre Anteil und der Aufbau der extrazellulären Matrix, welche vorwiegend aus Kollagenen, Glukosaminoglykanen und Proteoglykanen besteht. Ausgehend von dieser Ähnlichkeit im Aufbau, sollte nun die

Biomechanik der Hornhaut als interdisziplinärer Forschungsansatz untersucht werden. Speziell sind Veränderungen der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix oder Veränderungen im Rahmen von Kollagenumbauprozessen Fokus des Interesses. Die durchgeführten Untersuchungen dienten der Beschreibung und klinischen Implikation möglicher Veränderungen der Hornhaut im Vergleich zu einer randomisierten Kontrollgruppe im Alter zwischen dem 45. und dem 65. Lebensjahr. Zur Anwendung kamen in der Augenheilkunde bereits etablierte Methoden, wie u.a. die Bestimmung der Refraktion und des Visus, die spaltlampenmikroskopische Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte, die Augeninnendruckmessung mit dem Pascal[®], dem ORA[®] und der Applanationstonometrie nach Goldmann und die Messung der Endothelzelldichte. Zusätzlich zur Anamnese erfolgte die Messung der Biomechanik. Um spezifische Veränderungen bei Patienten mit RA zu erfassen, wurde streng auf die Ein- und Ausschlusskriterien geachtet. Die Untersuchung der ophthalmologischen Parameter wie Visus mit und ohne Korrektur, sphärisches Äquivalent und die cup-disc-ratio des Sehnervenkopfes zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen. So konnte ophthalmologisch von einer vergleichbaren Studienpopulation ausgegangen werden. In den weiteren Untersuchungen zur CH, CRF, zentralen Hornhautdicke (CCT) und Endothelzelldichte zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei der weiteren Interpretation helfen die Mediane der deskriptiven Statistik. Die Patienten mit RA haben tendenziell einen höheren Median der CH, des CRF und der Hornhautdicke als die Kontrollgruppe. Umgekehrt verhält es sich mit der Endothelzelldichte, die in der Rheumagruppe geringere Werte aufwies.

Bezüglich der verschiedenen Messmethoden des Augeninnendrucks ergibt sich zwischen den beiden untersuchten Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Der IOP war jederzeit im Normbereich und ist in der Kontrollgruppe weitestgehend mit den in der Literatur angegebenen Werten vergleichbar. Die höchsten Druckwerte zeigten sich mit dem Pascal[®]-System, welches hornhautdickenunabhängig den IOP errechnet.

Zusätzlich zeigt der Vergleich der korrigierten Werte der CH und des CRF (CH_{korr} , CRF_{korr}) zwischen beiden untersuchten Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dies bedeutet keine Veränderung der viskösen Dämpfung und des cornealen Widerstandsfaktors bei Patienten mit RA. Eine mögliche Ursache kann das dynamische Messverfahren des ORAs darstellen, welches maßgeblich die Trägheit und

die viskösen Eigenschaften der Hornhaut (Kollagen- Grundsubstanz-Wechselwirkung und Grundsubstanz) charakterisiert. Ein Anhalt für eine Veränderung des Kollagengerüsts ist nicht gegeben. Es ist anzunehmen, dass vorzugsweise die Grundsubstanz und nicht das Kollagengerüst biomechanisch geprüft wird. Betrachtet man die Mediane, liegen diese tendenziell höher im Vergleich zur Kontrollgruppe, was eine gute Dämpfungseigenschaft der Hornhaut bestätigt. Die Differenz der CH und CRF (oder auch $CH_{\text{korr}} - CRF_{\text{korr}}$) zeigte jedoch statistisch niedrigere Werte der Patienten mit RA, was auf einen niedrigeren viskösen Gehalt der Hornhaut deutet. Die Hornhaut ist damit fester. Das biomechanische Gleichgewicht scheint gestört durch eine Änderung des Gehalts der extrazellulären Matrix. In den bisherigen Arbeiten konnte bei der Riboflavin/UVA-Vernetzung der Kollagenfibrillen kein statistisch signifikanter Unterschied der CH und des CRFs zum Normalkollektiv gemessen werden. Kürzlich wurde eine neue Software des ORAs entwickelt, die mit 37 neuen Parametern einen statistisch signifikanten Unterschied bei Patienten 1 Jahr nach Riboflavin/UVA-Vernetzung nachweisen konnte [140]. Zukünftig sollten hier weitere Untersuchungen erfolgen. Zusätzlich sollte die Gruppe der Patienten mit RA sorgfältig nach Subgruppen analysiert werden. Die Einbindung des sekundären Sjögren-Syndroms mit einhergehender Bildung proinflammatorischer Zytokine sowie Bildung von extrazelluläre Matrix abbauende Metalloproteinasen stellt eine Möglichkeit dar.

Die corneale Hysterese und der corneale Resistenzfaktor bei Patienten mit RA unterscheiden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant. Im klinischen Alltag muß der Einfluß der RA bei der Beurteilung der CH und des CRFs nicht berücksichtigt werden. Allerdings deuten die erniedrigten Werte der Differenz der $CH_{\text{korr}} - CRF_{\text{korr}}$ auf einen niedrigeren viskösen Gehalt der Hornhaut hin, so daß bei diesen Differenzbildungen der Einfluß der RA beobachtet werden sollte. Diese Erkenntnisse sind wichtig, um die Überlagerung von krankheitsspezifischen Einflüssen, wie zum Beispiel durch ein Glaukom besser beurteilen bzw. bewerten zu können.

6 Literatur

- [1] Reddy SC, Rao UR. Ocular complications of adult rheumatoid arthritis. *Rheumtol Int* 1996; 16:49-52.
- [2] Tischendorf FW. Rheumatologische Erkrankungen. Auge und Innere Medizin – Okuläre Veränderungen bei systemischen Erkrankungen. Schattauer Verlag, Stuttgart 2004; 59-61.
- [3] Thumb N, Bröll H, Czurda R, et al. Historisches zum Begriff „Rheuma“, *Praktische Rheumatologie*. Springer Verlag, Wien 2001; 3-4.
- [4] Dunky A, Graninger W, Herold M, et al. Historisches zum Begriff „Rheuma“, *Praktische Rheumatologie*. Springer Verlag, Wien 2012; 3-4.
- [5] Dietel M, Suttorp N, Zeitz N, et al. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, *Harrisons Innere Medizin*. ABW Wissenschaftsverlag, 2003; 1050-59.
- [6] Harris ED. Rheumatoid Arthritis - Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; 322:1277-89.
- [7] Williamson AA, McColl GJ. Early rheumatoid arthritis: can we predict its outcome? *Intern Med J* 2001; 31:168-80.
- [8] Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2010; 35:10-4.
- [9] Lee HS, Korman BD, Le JM, et al. Genetic risk factors for rheumatoid arthritis differ in Caucasian and Korean populations. *Arthritis Rheum* 2009; 60:346-71.
- [10] Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 11:1205-13.
- [11] Meron MK, Amital H, Shepshelovich D, et al. Infectious aspects and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2010; 38:287-91.
- [12] Cutolo M, Villago B, Craviotto C, et al. Sex hormones and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2002; 1:284-9.
- [13] Salliot C, Bombardier C, Saraux A, et al. Hormonal replacement therapy may reduce the risk for RA in woman who carry HLA-DRB*01 and/or *04 alleles by protecting against the production of ant-CCP: Results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1683-86.
- [14] Firestein GS. Rheumatoid synovitis and pannus. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. 2nd ed. Mosby, London, England 1998;1-24.

- [15] Choy EH, Ernest HS, Panayi GS. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2001; 12:907-16.
- [16] Geiler G. Pathologie und Progression der intraartikulären Entzündung bei Rheumatoid-Arthritis. *Verh Dtsch Ges Path* 1996; 80:46-57.
- [17] Alten R, Bolten W, Krüger K, et al. *Merckle Rheumatologie visuell – Rheumatologische Datenbank*. Thieme Verlag, Stuttgart 2004; 44.
- [18] Anett F, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
- [19] Larsen A. Radiological grading of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1973; 2:136-8.
- [20] Larsen A. The value of individual joints of radiologic assessment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1976; 5:119-23.
- [21] Saraux A, Berthelot JM, Chales G, et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 47:155-65.
- [22] Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH, et al. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:157-61.
- [23] Kroot EJ, De Jong B, Van Leeuwen M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1831-5.
- [24] Bas S, Perneger TV, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptid antibodies, antikeratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002; 41:809-14.
- [25] Vander Cruyssen B, Peene I, Cantaert T, et al. Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: Specificity and relation with rheumatoid factor. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4:468-74.
- [26] Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2741-9.
- [27] Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101:273.
- [28] Jansen AL, van der Horst-Bruinsma IE, van Schaardenburg D, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:2074-6.

- [29] Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 6:473-88.
- [30] Sachsenweger M. *Augenheilkunde*. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1994; 130-1, 398.
- [31] www.uni-tuebingen.de: Anatomie und Funktion der Hornhaut, 15.09.2011, <http://www.medizin.unituebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Kliniken/Augenklinik/Augenheilkunde>
- [32] Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Basic Science and Pathophysiologic Responses, *Fundamentals of Cornea and External Disease*. Cornea. Mosby, St. Louis 1997; 1:3-19.
- [33] Kinoshita S, Adachi W, Sotozono C, et al. Characteristics of the ocular surface epithelium. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20:639–73.
- [34] Wilson SE, Hong JW. Bowman's layer structure and function: Critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. *Cornea* 2000; 19:417-20.
- [35] Morishige N, Wahlert AJ, Kenney M, et al. Second-harmonic imaging microscopy of normal human and keratoconus cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:1087-94.
- [36] Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Immunogold fine structural localization of extracellular matrix components in aged human cornea. I. Types I–IV collagen and laminin. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 29:157-63.
- [37] Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagenfibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:2244-58.
- [38] Boote C, Dennis S, Huang Y, et al. Lamellar orientation in human cornea in relation to mechanical properties. *J Struct Biol* 2005; 149:1-6.
- [39] Abahussin M, Hayes S, Knox Cartwright NE, et al. 3D collagen orientation study in human cornea using x-ray diffraction and femtosecond laser technology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 11:5159-64.
- [40] Meek KM, Boote C. The use of X-ray scattering techniques to quantify the orientation and distribution of collagen in the corneal stroma. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28:369-92.
- [41] Daxer A, Misof K, Grabner B, et al. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:644–648.
- [42] Knupp C, Pinali C, Lewis PN, et al. The architecture of the cornea and structural basis of its transparency. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2009; 78:25-49.
- [43] Beuerman RW, Pedroza L. Ultrastructure of the human cornea. *Microsc Res Tech* 1996; 33:320-35.

- [44] Leonhardt H, Tillmann B, Töndury G, et al. Rauber/Kopsch-Anatomie des Menschen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1987; 533-38.
- [45] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 3:315-24.
- [46] Prevoo MLL, van Riel PLCM, van 't Hof MA, et al. Validity and reliability of joint indices: a longitudinal study in patients with recent onset theumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32:589-94.
- [47] Fuchs HA, Pincus T: Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:470-5.
- [48] van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, et al. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 3:579-81.
- [49] Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, et. Al. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 8:1022-24.
- [50] Lautenschalger J, Mau W, Kohlmann T, et al. Comoarative evaluation of a german version of a health assessment questionnaire and the Hannover functional capacity questionnaire. *Z Rheumatol* 1997; 3:144-55.
- [51] Miehle W, Fehr K, Schattenkirchner M, et al. Nomenklatur und Geschichte, Rheumatologie in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart 2000; 3-20.
- [52] www.augen.uniklinikum-dresden.de: Applanationstonometrie nach Goldmann, 10.09.2012, <http://augen.uniklinikum-dresden.de/seite.asp?ID=140>.
- [53] Doughty MJ, Januscheit S. The orbscan acustic (correction) factor for central corneal thickness of normal human corneas. *Eye Contact Lens* 2010; 36:106-15.
- [54] Haustein M, Oppitz T, Spörl E, et al. Einfluss des Alters auf die corneale Biomechanik. *Augenspiegel* 2010; 6:48-52.
- [55] Cheng MC, Lee N, Bourla N, et al. Corneal biomechanical measurement before and after Laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1886-1891.
- [56] Spörl E, Terai N, Haustein M et al. Biomechanischer Zustand der Hornhaut als neuer Indikator für pathologische und strukturelle Veränderungen. *Ophthalmologie* 2009; 106:512-520.
- [57] Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma* 2005; 14:344-350.

- [58] Kniestedt C, Kanngiesser HE. Dynamic contour tonometry. *Ophthalmologe* 2006; 103:713–721.
- [59] Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:3118–3121.
- [60] Nosch DS, Duddek AP, Herrmann D, et al. Dynamic Contour Tonometry (DCT) over a thin daily disposable hydrogel contact lens. *Contact Lens & Anterior Eye* 2010; 33: 219-224.
- [61] Bochmann F, Kaufmann C, Thiel MA. Dynamic contour tonometry versus Goldmann applanation tonometry: challenging the gold standard. *Exp Rev of Ophthalmol* 2010; 6:743-74.
- [62] Schmidt KG, von Ruckmann A, Pillunat LE. Topical carbonic anhydrase inhibition increases ocular pulse amplitude in high tension primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:758–62.
- [63] Hoffmann EM, Grus FH, Pfeiffer N. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude using dynamic contour tonometry and contact lens tonometry. *BMC Ophthalmol* 2004; 4:4.
- [64] Schwenn O, Troost R, Vogel A, et al. Ocular pulse amplitude in patients with open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:981–4.
- [65] Zhang MZ, Fu ZF, Liu XR, et al. A comparison study of pulsatile ocular blood flow in normal eyes and primary open angle glaucoma. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2004; 40:250–3.
- [66] Eckstein PP. *Angewandte Statistik mit SPSS*. Gabler, Wiesbaden 1997; 177-80, 223-25.
- [67] Bortz J, Lienert GA. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung - Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*. Springer Verlag, Heidelberg 2003; 138-40, 253.
- [68] Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, et al. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:91-96.
- [69] Kynigopoulos M, Schlote T, Kotecha A, et al. Repeatability of intraocular pressure and corneal biomechanical properties measurements by the ocular response analyzer. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008; 225:357-360.
- [70] Moreno-Montanes J, Maldonado MJ Garcia N, et al. Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:968-974.

- [71] Laiquzzaman M, Bhojwani R, Cunliffe I, et al. Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects: relevance in clinical context. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006; 34:114-118.
- [72] Kanski JJ. *Klinische Ophthalmologie*. Urban & Fischer Verlag, München 2008; 8-10, 245.
- [73] Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med* 2007; 13:1173-5.
- [74] Nakae S, Nambu A, Sudo K, et al. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol* 2003; 171:6173-7.
- [75] De Palva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol* 2009; 2:243-53.
- [76] McGeachy MJ, Cua DJ. Th17 cell differentiation: the long and winding road. *Immunity* 2008; 28:445-53.
- [77] Kang MH, Kim MK, Lee HJ, et al. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. *J Korean Med Sci* 2011; 26:938-44.
- [78] Kuzan A, Chwitkowska A, Kobielarz M. Metabolism of collagen and its role in arteriosclerosis. *Pol Merkus Lekarski* 2011; 31:114-7.
- [79] Uçakhan OO, Gesoğlu P, Ozkan M, et al. Corneal elevation and thickness in relation to the refractive status measured with the Pentacam Scheimpflug system. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1900-5.
- [80] Schroeder B, Hager A, Kutschan A, et al. Bestimmung viskoelastischer Eigenschaften (corneale Hysterese) bei Patienten mit primären Offenwinkelglaukom. *Ophthalmologie* 2008; 105:916-920.
- [81] Morita T, Shoji N, Kamiya K, Fujimura F, et al. Corneal biomechanical properties in normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:48-53.
- [82] Scheler A, Spörl E, Böhm AG. Effect of diabetes mellitus on corneal biomechanics and measurement of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:447-51.
- [83] Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, et al. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:715-19.
- [84] Hager A, Loge K, Füllhas MO. Changes in corneal hysteresis after clear corneal cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:341-346.
- [85] Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cat Refract Surg* 2005; 31:156-162

- [86] Shah S, Laiquzzamann M. Comparison of corneal biomechanics in pre and post-refractive surgery and keratoconic eyes by Ocular Response Analyzer. *Cont Lens Anterior Eye* 2009; 32:129-132.
- [87] Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement using Ocular Response Analyzer. *J Glaucoma* 2006; 15:364-370.
- [88] Cheng MC, Lee N, Bourla N, et al. Corneal biomechanical measurement before and after Laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1886-1891.
- [89] Hager A, Schroeder B, Sadeghi M, et al. Der Einfluß von cornealer Hysterese und cornealem Resistenzfaktor auf die Messung des intraokularen Druckes. *Ophthalmologe* 2007; 104:484-489.
- [90] Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, et al. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3026-31.
- [91] Hurmeric V, Sahin A, Ozge G, et al. The relationship between corneal biomechanical properties and confocal microscopy findings in normal and keratoconic eyes. *Cornea* 2010; 29:641-49.
- [92] Goldich Y, Barkana Y, Morad Y, et al. Can we measure corneal biomechanical changes after collagen cross-linking in eyes with keratoconus?- a pilot study. *Cornea* 2009; 28:498-502.
- [93] Kurita Y, Kempf R, Iida Y et al. Contact-based stiffness sensing of human eye. *Trans Biomed Eng* 2008; 55:739-45.
- [94] Lu F, Xu S, Qu J, et al. Central corneal thickness and corneal hysteresis during corneal swelling by contact lens wear with eye closure. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:616-22.
- [95] Shah S, Laiquzzamann M, Cuncliffe I, et al. The use of the Reichert ocular response analyzer to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye* 2006; 29:257-62.
- [96] Montard R, Kopito R, Touzeau O, et al. Ocular response analyzer: feasibility study and correlation with normal eyes. *J Fr Ophthalmol* 2007; 30:978-84.
- [97] Kamiya K, Shimizu K, Ohmoto F. The changes in corneal biomechanical parameters after phototherapeutic keratectomy in eyes with granular corneal dystrophy. *Eye* 2009; 23:1790-5.
- [98] Mangouritsas G, Morphis G, Mourtzoukos S, et al. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and non-glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol* 2009; 87:901-5.

- [99] Hager A, Wegscheider K, Wiegand W. Changes of extracellular matrix of the cornea in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247:1369-74.
- [100] Kotecha A, White E, Schlottmann PG, et al. Intraocular pressure measurement precision with the goldmann applanation, dynamic contour, and ocular response analyzer tonometers. *Ophthalmol* 2010; 117:730-37.
- [101] Abitbol O, Bouden J, Doan S, et al. Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol* 2010; 88:116-9.
- [102] Shen M, Fan F, Anquan X, et al. Biomechanical properties of the cornea in high myopia. *Vision Research* 2008; 48:2167-71.
- [103] Wasielica-Poslednik J, Berisha F, Aliyeva S, et al. Reproducibility of ocular response analyzer measurements and their correlation with central corneal thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010, 248:1617-22.
- [104] Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the Ocular Response Analyzer. *J Glaucoma* 2006; 15:364-70.
- [105] Yenerel NM, Gorgun E, Kucumen RB, et al. Corneal biomechanical properties of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Cornea* 2011; 30:983-86.
- [106] Kotecha A, Oddone F, Sinapis C, et al. Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:1822-28.
- [107] Detry-Morel M, Jamart J, Hautenauven F, et al. Comparison of the corneal biomechanical properties with the Ocular Response Analyzer® (ORA) in African and Caucasian normal subjects and patients with glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:118-24.
- [108] Rüfer F, Schröder A, Bader C, et al. Age-related changes in central and peripheral corneal thickness: determination normal values with Orbscan II topography system. *Cornea* 2007; 26:1-5.
- [109] Wagner D. Vergleich verschiedener Tonometrieverfahren unter Berücksichtigung der Hornhautdicke am liegenden Probanden. Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg im Breisgau 2008; 31.
- [110] Li EY, Mohammed S, Leung CK, et al. Agreement among 3 methods to measure corneal thickness: ultrasound pachymetry, Orbscan II and Visante anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007; 114:1843-47.
- [111] Touboul D, Roberts C, Kerautret J, et al. Correlation between corneal hysteresis, intraocular pressure and corneal central pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:616-22.

- [112] Doughty M, Müller A, Zaman ML. Assessment of the reliability of human corneal endothelial cell-density estimates using a noncontact specular microscope. *Cornea* 2000; 19:148-58.
- [113] Isager P, Hjortdal JO, Guo S, et al. Comparison of endothelial cell density estimated by contact and non-contact specular microscopy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78:42-4.
- [114] O'Donnell C, Rerez-Gomez I, Riaz A. Corneal confocal microscopy versus specular microscopy in the evaluation of the corneal endothelium. *Optometry in Practice* 2004; 5:145-52.
- [115] Hashemian MN, Moghimi S, Fard MA, et al. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Iranian eyes. *BMC Ophthalmology* 2006;6:9.
- [116] Praveen MR, Vasavada AR, Ghodadra B, et al. Corneal endothelial morphologic features in cataract and clear lens in an Indian population. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:914-20.
- [117] Quiroga L, Lansingh VC, Samudio M, et al. Characteristics of the corneal endothelium and pseudoexfoliation syndrome in patients with senile cataract. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2010; 38:449-55.
- [118] Kovaliunas E, Stech S, Jurkute N, et al. Characteristics of the corneal endothelium and pseudoexfoliation syndrome in patients with senile cataract. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.S126.x.
- [119] Snellingen T, Rao GN, Shrestha JK, et al. Quantitative and morphological characteristics of the human corneal endothelium in relation to age, gender and ethnicity in cataract populations of South Asia. *Cornea* 2001; 20:55-8.
- [120] Cho SW, Kim JM, Choi CY, et al. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2009; 53:569-73.
- [121] Inoue K, Tokuda Y, Inoue Y, et al. Corneal endothelial cell morphology in patients undergoing cataract surgery. *Cornea* 2002; 21:360-3.
- [122] Inoue K, Kato S, Inoue Y, et al. The corneal endothelium and thickness in type II diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46:65-9.
- [123] Nosch DS, Duddek AP, Herrmann D, et al. Dynamic contour tonometry (DCT) over a thin daily disposable hydrogel contact lens. *Contact Lens & Anterior Eye* 2010; 33:219-24.
- [124] Doyle A, Lachkar Y. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldmann applanation tonometry over a wide range of central corneal thickness, *J Glaucoma* 2005; 14:288-92.

- [125] Pourjavan S, Boëlle PY, Detry-Morel M, et al. Physiological diurnal variability and characteristics of the ocular pulse amplitude (OPA) with the dynamic contour tonometry (DCT-Pascal). *Int Ophthalmol* 2007; 27:357-60.
- [126] Hager A, Wiegand W. Hornhautdickenunabhängige Methoden der Messung des Augeninnendrucks. *Ophthalmologe* 2008; 105:840-4.
- [127] Hoffmann EM, Grus FH, Pfeiffer N. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude using dynamic contour tonometry and contact lens tonometry. *BMC Ophthalmol* 2004; 4:4.
- [128] Pache M, Wilmsmeyer S, Lautebach S, et al. Dynamic contour tonometry versus Goldmann applanation tonometry: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243:763-7.
- [129] Herdener S, Pache M, Lautebach S, et al. Dynamic contour tonometry (DCT) versus Goldmann applanation tonometry (GAT) - a comparison of agreement and reproducibility. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:1027-30.
- [130] Detry-Morel M, Jamart J, Detry MB, et al. Clinical evaluation of the Pascal dynamic contour tonometry. *J Fr Ophthalmol* 2007; 30:260-70.
- [131] Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:3118-21.
- [132] Pelit A, Altan-Yaycioglu R, Pelit A, et al. Effect of corneal thickness in intraocular pressure measurements with Pascal dynamic contour, Canon TX-10 non-contact and Goldmann applanation tonometers in healthy subjects, *Clin Exp Optom* 2009; 92:14-18.
- [133] Renier C, Zeyen T, Fieuws S, et al. Comparison of ocular response analyzer, dynamic contour tonometer and Goldmann applanation tonometer. *Int Ophthalmol* 2010; 30:651-59.
- [134] Morita T, Shoji N, Kambiya K, et al. Intraocular pressure measured by dynamic contour tonometer and ocular response analyzer in normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248:73-7.
- [135] Goldmann H, Schmidt T. Über Applanationstonometrie. *Ophthalmologica* 1957; 134:221-41.
- [136] Hager A, Dave H, Wiegand W. Hornhautpachymetrie und Augeninnendruck. *Klin Monatsbl Augenheilk* 2005; 222:558-67.
- [137] Strehlo M, Dariel R, Giraud JM, et al. Evaluation of the Ocular Response Analyzer in ocular hypertension, glaucoma and normal population. *J Fr Ophthalmol* 2008; 31:953-60.

- [138] Dombi GW, Haut RC, Sullivan WG. Correlation of high-speed tensile strength with collagen content in control and lathyrin-treated skin. *J Surgical Res* 1993; 54:21-8.
- [139] Kurita Y, Kempf R, Iida Y, et al. Contact-based stiffness sensing of human eye. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008; 55:739-44.
- [140] Spoerl E, Terai N, Scholz F, et al. Detection of biomechanical changes after corneal cross-linking using Ocular Response Analyzer software. *J Cataract Refract Surg* 2011; 27:452-7.
- [141] Touboul D, Roberts C, Kerautret J, et al. Correlation between corneal hysteresis, intraocular pressure and corneal central pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:616-22.
- [142] Lee ES, Kim CY, Ha SJ, et al. Central corneal thickness of Korean patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2007; 114: 927-30.
- [143] Kida T, Liu HK, Weinreb RN. Effects of aging on corneal biomechanical properties and their impact on 24-hour measurement of intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:567-72.
- [144] Hager A, Haller AC, Oliver K, et al. Veränderungen der kollagenen Strukturen der Hornhaut bei Diabetes mellitus. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berlin 2008.
- [145] Kirwan C, O'Keefe M, Lanigan B. Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the Reichert ocular response analyzer. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:990-92.
- [146] Fry K, Hersh PS. Influence of corneal biomechanics on PRK outcome. XXIV Congress of the ESCRS, London 2006.
- [147] Ortiz D, Pinero D, Shabayek MH, et al. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1371-75.
- [148] Pepose JS, Feigenbaum SK, Qasi MA, et al. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic and noncontact tonometry. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:39-47.
- [149] Kerautret J, Colin J, Touboul D, et al. Biomechanical characteristics of the ectatic cornea. *J Cataract Refract Surg*; 34:510-13.
- [150] Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, et al. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 49:3262-68.

- [151] Shah S, Laiquzzaman M, Mantry S, et al. Ocular response analyzer to assess hysteresis and corneal resistance factor in low tension, open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Exp Ophthalmol* 2008; 36:508-13.
- [152] Scheler A, Spoerl E, Boehm AG. Effect of diabetes mellitus on corneal biomechanics and measurement of intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:447-51.
- [153] Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, et al. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:868-75.

Anhang

		Geschlecht	
	Total	Männlich	Weiblich
MW	11,37	10,71	11,52
STABW	7,56	6,18	7,92
MED	8,50	8,00	9,00
MIN	4,00	6,00	4,00
MAX	33,00	20,00	33,00
N	38	7	31

Tabelle 6: Dauer der Erkrankung in Jahren bei Patienten mit RA

		Geschlecht	
	Total	Männlich	Weiblich
MW	10,18	9,75	10,43
STABW	3,71	0,50	4,76
MED	10,00	10,00	10,0
MIN	6,00	9,00	6,00
MAX	20,00	10,00	20,00
N	11	4	7

Tabelle 7: Schmerzdauer in Jahren

		Geschlecht	
	Total	Männlich	Weiblich
MW	5,62	5,43	5,66
STABW	2,25	2,05	2,33
MED	6,00	5,00	6,00
MIN	,00	3,00	,00
MAX	10,00	8,00	10,00
N	38	7	31

Tabelle 8: Stärke der Schmerzen der letzten 7d bei Patienten mit RA

		Geschlecht	
	Total	Männlich	Weiblich
MW	5,38	5,07	5,45
STABW	2,10	1,92	2,17
MED	5,00	4,00	5,00
MIN	1,50	3,00	1,50
MAX	10,00	8,00	10,00
N	38	7	31

Tabelle 9: Krankheitsaktivität bei Patienten mit RA

Corneale Hysterese in mmHg			
	Gruppe		
	Total	Kontrollgruppe	Rheuma-Patienten
MW	11,52	11,32	11,74
STABW	1,41	1,46	1,35
MED	11,30	11,00	11,50
25%-Perzentil	10,60	10,30	10,90
75%-Perzentil	12,60	12,40	12,70
MIN	7,90	7,90	9,40
MAX	15,70	14,30	15,70
N	79	41	38

Tabelle 17: Corneale Hysterese in mmHg (CH)

Cornealer Resistenzfaktor in mmHg (CRF)			
	Gruppe		
	Total	Kontrollgruppe	Rheuma-Patienten
MW	11,09	10,80	11,41
STABW	1,55	1,37	1,68
MED	11,10	11,10	11,25
25%-Perzentil	10,20	10,20	10,30
75%-Perzentil	12,10	11,30	12,70
MIN	6,40	6,40	7,90
MAX	16,10	13,70	16,10
N	79	41	38

Tabelle 18: Cornealer Resistenzfaktor in mmHg (CRF)

Hornhautdicke in μm			
	Gruppe		
	Total	Kontrollgruppe	Rheuma-Patienten
MW	578,13	571,80	584,95
STABW	38,32	38,49	37,44
MED	575,00	569,00	587,00
MAA	29,25	28,96	28,32
25%-Perzentil	559,00	558,00	564,00
75%-Perzentil	603,00	594,00	603,00
MIN	466,00	466,00	490,00
MAX	677,00	650,00	677,00
N	79	41	38

Tabelle 19: Hornhautdicke in μm

Zelldichte in Zellen pro mm²			
	Gruppe		
	Total	Kontrollgruppe	Rheuma-Patienten
MW	2.398,27	2.434,76	2.358,89
STABW	378,45	348,38	409,46
MED	2.325,00	2.398,00	2.270,00
MAA	299,59	272,81	324,46
25%-Perzentil	2141,00	2192,00	2008,00
75%-Perzentil	2645,00	2645,00	2617,00
MIN	1.808,00	1.869,00	1.808,00
MAX	3.649,00	3.322,00	3.649,00
N	79	41	38

Tabelle 20: Zelldichte pro mm²

GAT in mmHg			
	Gruppe		
	Total	Kontrollgruppe	Rheuma-Patienten
MW	13,63	13,66	13,59
STABW	2,17	2,07	2,30
MED	14,30	14,30	14,30
25%-Perzentil	12,00	12,00	12,00
75%-Perzentil	15,00	15,30	15,00
MIN	9,00	9,30	9,00
MAX	18,30	16,70	18,30
N	79	41	38

Tabelle 22: Goldmann-Appplanationstonometrie (GAT) in mmHg

NCT IOP_G in mmHg			
	Gruppe		
	Total	Kontrollgruppe	Rheuma-Patienten
MW	14,63	14,27	15,03
STABW	2,86	2,47	3,22
MED	14,90	14,30	15,85
25%-Perzentil	12,4	12,4	12,7
75%-Perzentil	17,1	16,2	17,3
MIN	9,20	9,20	9,40
MAX	20,40	18,60	20,40
N	79	41	38

Tabelle 23: Goldmann-verwandter Augeninnendruck (NCT IOP_G in mmHg) gemessen mit dem ORA®

DCT in mmHg			
	Gruppe		
	Total	Kontrollgruppe	Rheuma-Patienten
MW	16,26	15,94	16,60
STABW	2,31	2,00	2,58
MED	16,03	15,90	16,81
25%-Perzentil	15,10	15,00	15,20
75%-Perzentil	17,70	17,40	18,20
MIN	11,27	11,47	11,27
MAX	20,90	20,13	20,90
N	79	41	38

Tabelle 24: Augeninnendruck (DCT in mmHg) gemessen mit dem PASCAL®

NCT IOPcc in mmHg			
	Gruppe		
	Total	Kontrollgruppe	Rheuma-Patienten
MW	14,05	13,97	14,13
STABW	2,70	2,67	2,77
MED	14,00	13,70	14,35
25%-Perzentil	12,10	11,90	13,00
75%-Perzentil	16,00	16,30	15,90
MIN	7,10	7,10	7,20
MAX	18,80	18,80	18,60
N	79	41	38

Tabelle 25: Augeninnendruck (NCT IOPcc in mmHg) hornhautunabhängig gemessen mit dem ORA®

Corneale Hysterese in mmHg korrigiert (CH_{korr})			
	Gruppe		
	Total	Kontrollgruppe	Rheuma-Patienten
MW	10,89	10,79	11,00
STABW	1,06	1,02	1,09
MED	10,75	10,74	10,84
25%-Perzentil	10,20	10,22	10,12
75%-Perzentil	11,55	11,12	11,76
MIN	8,26	8,26	8,87
MAX	14,20	13,47	14,20
N	79	41	38

Tabelle 28: Corneale Hysterese in mmHg korrigiert (CH_{korr})

Cornealer Resistenzfaktor in mmHg korrigiert (CRF _{korrt})			
	Gruppe		
	Total	Kontrollgruppe	Rheuma-Patienten
MW	11,65	11,48	11,83
STABW	1,26	1,17	1,35
MED	11,48	11,46	11,59
25%-Perzentil	10,81	10,89	10,77
75%-Perzentil	12,54	12,02	12,61
MIN	8,20	8,20	9,55
MAX	15,80	14,22	15,80
N	79	41	38

Tabelle 29: Cornealer Resistenzfaktor in mmHg korrigiert (CRF_{korrt})

Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Carl Erb, Leiter der Augenklinik am Wittenbergplatz und ehemaliger Chefarzt der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik in Berlin, für die freundliche Überlassung des Themas danken. Ich verdanke ihm darüber hinaus nicht nur meine ersten Schritte in der Ophthalmologie, sondern auch jede erdenkliche, hilfreiche Unterstützung und viele anregende Diskussionen. Sein kompetenter Rat und Hilfe für das interdisziplinäre Thema kamen mir in zahlreichen Situationen sehr zugute.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. Rieke Alten, Chefärztin der Abteilung für Innere Medizin II (Rheumatologie) und Herrn Dr. med. Christoph Pohl, Facharzt für Innere Medizin. Ohne die wertvolle Zusammenarbeit wäre die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen.

Weiterer Dank gilt den Studienteilnehmern für ihr entgegengebrachtes Vertrauen, die mir somit das Anfertigen dieser Arbeit ermöglichten.

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Frau Dr. med. Lida Massoudy und Dr. med. Christian Rau bedanken, die mir mit wertvollen Hinweisen die Fertigstellung der Dissertation erleichterten. Herzlichen Dank für ihre Freundschaft und jeden anderen unterstützenden Beistand.

Mein größtes Dankeschön möchte ich an meine Eltern, Großeltern und an meine Schwester richten, die mir bei meinem Studium und bei der Anfertigung dieser Arbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen. Nicht zuletzt gilt meinem Ehemann, Narem Guerrero Salazar, besonderer Dank, der mich vertrauensvoll bei allen Vorhaben motiviert und selbstlos unterstützt.

Lebenslauf

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

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Melanie Heinke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinische Untersuchung zur Messung der cornealen Biomechanik bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum 12.12.2013

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Publikation 1: Heinke M, Dietze H, Pohl C, Alten R, Erb C. Corneale Biomechanik bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis. Augenspiegel 2010; 3:18-12

Beitrag im Einzelnen: Artikel wurde von der Doktorantin selbst erstellt

Publikation 2: Heinke M, Pohl C, Alten R, Erb C. Central Corneal Thickness and Endothelial Cell Density in Patients with Rheumatoid Arthritis. ARVO 2011, Fort Lauderdale, Florida.

Beitrag im Einzelnen: Posterbeitrag wurde von der Doktorantin selbst erstellt

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

