

Aus den Abteilungen für Augenheilkunde und Innere Medizin - Rheumatologie der
Schlosspark-Klinik Berlin, Akademisches Lehrkrankenhaus der
Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Okuläre Mikrozirkulation und sinnesphysiologische Veränderungen bei Patienten mit CCP-positiver Rheumatoider Arthritis

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Ben Schacher aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. C. Erb
2. Prof. Dr. C Mardin
3. Prof.Dr. K. W. Rüther

eingereicht: 08. Juli 2008

Datum der Promotion: 30. Januar 2009

Abstract

Subject: 25 patients with CCP-positive rheumatoid arthritis (RA) were compared to 22 healthy subjects utilizing new methods of measuring and characterizing visual capacity and microvascular functionality of retinal blood vessels. Additionally a broad range of ocular examinations was performed, (1) to check for disease-specific structural and functional ocular abnormalities and (2) to interpret the data on that background, i.e. to rule out influencing factors other than RA.

Methods: The examination of the retinal vascular function was performed through a “Retinal Vessel Analyzer” (RVA), that triggers retinal blood-flow-changes by a standardized flickering light-stimulus and measures the vessel-diameters online before, while and after stimulation. The ocular pulse amplitude (OPA) was measured with a Dynamic Contour-Tonometer (DCT, Pascal®), to check for pulswave abnormalities. Three different types of visual-field descriptions (Pulsar®, Humphrey-Matrix® and achromatic G1) were performed to further analyze the visual capacity of the retina, which is believed to be dependent on the undisturbed microperfusion and the integrity of the regulatory functioning of the retinal vessels. To search for additional disease-specific differences in the visual-system and to rule out ocular pathology that might influence the results multiple standard-examinations of the eye and its functions were performed, like tomometry (Goldmann, DCT), colour-sensibility-check, visus and ophthalmologic structural analysis of the eye.

Results: Significant differences could be found in the contrast sensitivity perimetric examination using the Pulsar®-Perimeter. Sicca-syndrome was statistically high-significant more present in the RA-patients, as expected.

Conclusion: Disturbances in (micro-)vascular regulation and functioning, that have been shown to occur in RA-patients through various examination-techniques, could not be directly measured by means of retinal vessel analysis or dynamic contour tonometry; compared with the healthy controls no differences were found in these examinations. Significant differences were found for the perimetric results gained utilising the Pulsar®-perimeter, which demonstrates a loss in visual contrast-sensitiviy. This might be an early expression of vascular dysfunctioning in the retinal vessels of patients with RA and is a sign of the affection of retinal ganglion cells. Ocular sicca-syndrome is again shown to be a frequent condition in RA-patients.

Keywords:

rheumatoid arthritis, retinal vessel analysis, endothelial dysfunctioning, perimetry, Pulsar®, Pascal®, Humphrey-Matrix®, cardiovascular risk, cyclic-citrullinated peptides, extra-articular manifestations, endothelial dysfunctioning, sicca-syndrome

Zusammenfassung

Studieninhalt und -methoden: 25 Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA), bei denen Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide im Serum nachweisbar sind, wurden im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (n=22) auf spezifische okuläre Veränderungen untersucht. Strukturelle Auffälligkeiten (Vorder- und Hinterkammer, Retina), funktionelle Veränderungen (Visus, Gesichtsfeld-, Farb- und Kontrastsehprüfung) und Veränderungen der Mikrozirkulation der Retina („Retinal Vessel Analysis“) sowie der okulären Pulsamplitude (dynamische Augeninnendruckbestimmung) wurden untersucht und in Abhängigkeit von Parametern der Krankheitsaktivität, -schwere und -dauer der RA analysiert.

Untersuchungsziel: Ziel der Untersuchung ist es, vaskuläre und sinnesphysiologische Dysfunktionen am Auge bei RA sowie Zusammenhänge dieser mit der individuellen Krankheitsausprägung aufzudecken, zu beschreiben und ggf. klinische Implikationen zu formulieren. Das Hauptinteresse galt dabei den Untersuchungsverfahren, die Rückschlüsse auf Störungen der okulären Mikrozirkulation zulassen, wie die Gesichtsfeldprüfungen, die Reaktion retinaler Gefäße auf Flickerlicht (mit dem „Retinal Vessel Analyzer“ (RVA), Imedos) und die Pulsamplitude in der dynamischen Konturtonometrie („Dynamic Contour-Tonometer“ (DCT), Pascal®).

Ergebnisse: Es zeigten sich signifikant schlechtere Ergebnisse für alle perimetrischen Kennzahlen in der Patientengruppe für die Flimmerperimetrie mit dem Pulsar®-Gerät. Dies weist auf Kontrastsinnstörungen bei den RA-Patienten hin. Weiterhin konnte eine hochsignifikante Häufung von Trockenheitssymptomen der Augenschleimhaut in der Patientengruppe nachgewiesen werden, was der Erwartung für diese bekannte okuläre Komorbidität bei RA entspricht. In allen weiteren Untersuchungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit CCP-positiver RA kommt es zu Funktionsstörungen der Retina, die sich mit der Flimmerperimetrie nachweisen lassen. Man kann daher ableiten, dass auch an den retinalen Ganglienzellen durch die systemisch verlaufende Autoimmunerkrankung Veränderungen auftreten. Diese Auffälligkeiten beruhen möglicherweise auf mikrovaskulären Störungen, die durch die systemische inflammatorische Aktivität bedingt sind und mit anderen Methoden nachgewiesen werden können. Möglicherweise gehen diese Funktionsstörungen den morphologisch nachweisbaren Pathologien voraus, weshalb sich in dieser Studie keine weiteren Auffälligkeiten in den durchgeführten neurovaskulären (RVA) und tonometrischen (DCT) Untersuchungen nachweisen ließen.

Schlagwörter:

Rheumatoide Arthritis, Retinale Gefäßanalyse, endotheliale Dysfunktion, Perimetrie, Pulsar®, Pascal®, Humphrey-Matrix®, kardiovaskuläres Risiko, zyklische citrullinierte Peptide, extra-artikuläre Manifestationen, Sicca-Syndrom

„Der Kopf ist rund,

damit das Denken die Richtung wechseln kann.“

F. Picabia

In Liebe meiner Frau Ariane und meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abstract	3
Inhaltsverzeichnis	7
Vorwort	11
1 Grundlagen und Zielstellung	13
1.1 Rheumatoide Arthritis (RA)	13
1.1.1 Charakteristika, Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung	13
1.1.2 Ätiologie	13
1.1.3 Pathologie und Pathophysiologie	15
1.1.4 Symptomatologie	16
1.1.5 Diagnosestellung	17
1.1.6 Laboruntersuchungen	19
1.1.7 Verlauf und Prognose	21
1.1.8 Therapie	21
1.1.9 Extraartikuläre Manifestationen (EAM)	22
1.1.10 Augenbeteiligung bei RA	24
1.1.11 Kardiovaskuläres Risiko bei RA	26
1.2 Atherosklerose	27
1.2.1 Mechanismen der Atherosklerose bei RA	29
1.2.2 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren und ihre Bedeutung für RA-Patienten	32
1.3 Problemstellung	35
1.4 Ziel der Arbeit	39
2 Versuchsteilnehmer und Methoden	41
2.1 Versuchsplanung	41
2.1.1 Stichprobenumfangsschätzung	41
2.1.2 Ethik-Votum	41
2.1.3 Patienten- und Probandenevaluation	41
2.1.4 Einschlusskriterien	41
2.1.5 Ausschlusskriterien	42
2.1.6 Kontrollgruppe	42
2.2 Patienten- und Probanden-Rekrutierung	42
2.2.1 Patientengruppe	42

2.2.2	Kontrollgruppe	43
2.3	Versuchsablauf	44
2.4	Untersuchungsmethoden	45
2.4.1	Anatomische und physiologische Grundlagen der Augenuntersuchungen	45
2.4.2	Augenuntersuchungen	53
2.4.3	Rheumatologische Untersuchung der Patienten mit Rheumatoider Arthritis	70
2.5	Auswertung	75
3	Ergebnisse	76
3.1	Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe	76
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	76
3.1.2	Biophysische Parameter und Verteilung des Atherosklerose-Risikofaktors „ehemaliger Nikotinkonsum“	77
3.1.3	Ophthalmologische Charakterisierung der Gruppen im Vergleich	78
3.2	Charakteristika der Patientengruppe	79
3.2.1	Vergleich mit den Daten der Kerndokumentation	79
3.2.2	CCP-Werte	81
3.2.3	Werte der Patientenselbstbeurteilung	83
3.2.4	Krankheitsaktivität (DAS-28)	84
3.2.5	Basistherapie	85
3.2.6	Krankheitsdauer und radiologischer Progress	86
3.3	Ergebnisse der perimetrischen Untersuchungen	88
3.3.1	Achromatische Perimetrie mit dem Rasterperimeter „Octopus 300“	88
3.3.2	Frequenz-Verdopplungsperimetrie (FDT)	91
3.3.3	Flimmerperimetrie	93
3.4	Ergebnisse der RVA-Untersuchungen	96
3.4.1	Ergebnisse der Patientengruppe	96
3.4.2	Ergebnisse der Kontrollgruppe	98
3.4.3	RVA-Messungen im Gruppenvergleich	99
3.5	Digitale Konturtonometrie und okuläre Pulsamplitude	105
3.6	Schirmer-Test und Tränenfilm-Aufreißzeit	106
4	Diskussion	107
4.1	Diskussion der Studienziele und -planung	107
4.1.1	Diskussion der Studienhypothesen	107
4.1.2	Diskussion der Einschlusskriterien	108

4.1.3	Diskussion der Ausschlusskriterien	112
4.2	Diskussion der Rekrutierung	114
4.3	Diskussion der Untersuchungsmethoden	115
4.3.1	Exogene und endogene Faktoren	115
4.3.2	Lerneffekt und Ermüdung	116
4.3.3	Ophthalmologische Befunde	117
4.3.4	Farbsehprüfung (Farnsworth-Panel D15-Test)	117
4.3.5	Hornhautoberfläche, Tränenfilm-Aufreißzeit („Break-Up-Time“) und Schirmer-Test	117
4.3.6	Perimetrische Untersuchungen	118
4.3.7	RVA	120
4.3.8	Dynamische Konturtonometrie und Okuläre Pulsamplitude	124
4.4	Diskussion weiterer Einflussfaktoren	125
5	Zusammenfassung	127
	Literaturverzeichnis	129
	Abkürzungsverzeichnis	144
	Abbildungsverzeichnis	148
	Tabellenverzeichnis	150
	Anhang I	151
	Anhang II	154
	Anhang III	156
	Anhang IV	157
	Anhang V	159
	Anhang VI	160
	Anhang VII	162
	Anhang VIII	163
	Anhang IX	164
	Anhang X	165
	Anhang XI	166

Anhang XII	167
Anhang XIII	173
Danksagung	176
Lebenslauf	177
Eidstattliche Erklärung	178

Vorwort

Fortschritte in Diagnostik und Therapie haben in den letzten Jahren zu großen Veränderungen in der klinischen Rheumatologie geführt. Aufgrund der laufenden Innovationsprozesse, z. B. im Bereich der Genom-Analysen, der gezielten Pharmaka-Entwicklung („Drug-Design“) und der veränderten Informationsgewinnung und -verknüpfung im Internetzeitalter, ist ein Ende dieser tief greifenden Veränderungen aktuell nicht absehbar. Große Herausforderungen für die Sekundärprävention, das interdisziplinäre „Disease-Management“ und nicht zuletzt die Ökonomie therapeutischen Handelns stellen sich bereits heute. Das hinzugewonnene Armamentarium neuer Diagnostik- und Therapieformen kann nur dann zielgerichtet, erfolgreich, sozial und ökonomisch eingesetzt werden, wenn Forscher und Kliniker diese Herausforderungen suchen und gemeinsam an deren Lösung arbeiten.

Vor dem Hintergrund der in allen Bereichen der modernen Wissenschaft und insbesondere in der Medizin voranschreitenden Spezialisierung und Subspezialisierung, wächst die Bedeutung von interdisziplinärer Kooperation und des Wissenstransfers. Bei der Behandlung von Patienten in der Rheumatologie wird dies besonders gut deutlich. Die Erkrankungen verlaufen chronisch-progredient und sind durch das Auftreten von Symptomen und Komplikationen gekennzeichnet, die sich an nahezu allen Organsystemen manifestieren können. Die Kooperation mit „angrenzenden“ Fächern ist daher für den klinischen Alltag und die Forschung eine Voraussetzung für erfolgreiches Handeln des Rheumatologen. Kommunikation über Fachgrenzen hinweg ermöglicht die Reevaluation und Revision tradierter Verfahren, interdisziplinäre Forschung kann zu Synergien und neuen Anwendungen der in den einzelnen Fächern gewonnenen Innovationen führen.

Die vorliegende Arbeit entstand als Kooperation der Abteilungen für Augenheilkunde und Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Rheumatologie an einem akademischen Lehrkrankenhaus, der Schlosspark-Klinik Berlin. Durch den Einsatz neuer und bewährter Untersuchungsmethoden der Augenheilkunde sollte versucht werden, okkuläre vaskuläre und sinnesphysiologische Veränderungen bei Rheumatoider Arthritis (RA) nachzuweisen. Die RA ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die neben einer charakteristischen Gelenkerstörung zu erhöhter Morbidität und verfrühter Mortalität führt. Dabei lässt sich in bis zu 50% der Fälle die Verkürzung der Lebenserwartung durch ein erhöhtes Risiko für bestimmte kardiovaskuläre Komplikationen erklären.

Immunologisch-bedingte Phänomene an den Blutgefäßen und deren Funktion sind bei der RA bekannt und spielen nach neueren Erkenntnissen wahrscheinlich eine übergeordnete Rolle für die multiplen „extraartikulären“ Organpathologien bei dieser Grunderkrankung. Die Untersuchung des Auges, mit der Möglichkeit mikrovaskuläre Prozesse am Augenhintergrund sichtbar und messbar zu machen, verspricht einzigartige Einblicke in diese pathologischen Prozesse und deren Auswirkungen. Bestenfalls könnte es in Zukunft gelingen, durch nicht-invasive, ophthalmologische Untersuchungen von der okkulären „Gefäßsituation“ Rückschlüsse auf die systemische Pathologie und damit das kardiovaskuläre Risikoprofil eines RA-Patienten zu treffen.

Wenn wir davon ausgehen, dass sich strukturell-nachweisbare Veränderungen erst deutlich später manifestieren stellen die im Zentrum dieser Untersuchung stehenden funktionellen Untersuchungen retinaler Gefäße und des Sehsinns Ansätze zur „Frühdagnostik“ vaskulärer Komorbidität bei RA-Patienten dar.

Grundlagen und Zielstellung

1.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

1.1.1 Charakteristika, Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung

Die Rheumatoide Arthritis ist eine systemische, primär-entzündliche Autoimmunerkrankung des Bindegewebes, mit charakteristischer polyartikulärer (>3 Gelenke) Inflammation (= chronische Polyarthritis), die durch synoviale Hyperplasie und progrediente Gelenkdestruktion gekennzeichnet ist. Systemische pathologische Immunphänomene treten auf, wie die Produktion von Autoantikörpern und die sogenannten „extraartikulären“ Manifestationen, die häufig mit einer aggressiven Verlaufsform und einer zusätzlich erhöhten Mortalität einhergehen. Die Prävalenz liegt bei ca. 1% der Bevölkerung der mittel- und nordeuropäischen Länder, weltweit bei ca. 0,5-1%. Frauen sind 2-3mal häufiger als Männer betroffen, typisches Manifestationsalter ist das 5.-7. Lebensjahrzehnt. Die jährliche Inzidenz liegt bei ca. 30/100.000 Einwohner, bei den über 60jährigen Frauen bei 70/100.000. Man rechnet mit einer Verkürzung der Lebenserwartung um 15-20% nach Diagnosestellung [1].

Aus sozioökonomischer Sicht sind Behandlung und Folgen der Rheumatoiden Arthritis, als häufigster entzündlicher Gelenkerkrankung, für die Betroffenen und das Gesundheitssystem mit erheblichen finanziellen Belastungen verbunden [2]. Als nur ein Bestandteil der direkten, d.h. für medizinische Leistung ausgegebenen Mittel, belaufen sich in den USA allein die Kosten für Arztbesuche der RA-Patienten (ca. drei Millionen im Jahr 1999) auf ca. 3,7 Milliarden US-Dollar pro Jahr¹ [3]. Die indirekten, durch Arbeitsunfähigkeit etc. verursachten Kosten werden allerdings noch deutlich höher geschätzt [4]. Eine kürzlich veröffentlichte Erhebung zu den „Produktivitätskosten“, zusammengesetzt aus den Kosten für 1)Produktivitätsausfälle durch Arbeitsunfähigkeitszeiten und 2)Erwerbs-/Berufsunfähigkeitsberentung (EU/BU-Berentung) bei erwerbstätigen sowie 3)Produktivitätsverlusten bei nichterwerbstätigen RA-Patienten ergab durchschnittliche jährliche Kosten von knapp 1.000 €/Patient. Bei einer Prävalenz von ca. 1% entspricht dies jährlich 800 Millionen Euro allein an Produktivitätskosten in Deutschland [5]. Für Deutschland wurden Gesamtkosten von bis zu 15.000 € pro Patient und Jahr geschätzt, wobei in diesem Wert der durch indirekte Kosten entstehende Anteil auf bis zu 65% geschätzt wurde [6]. Diese Zahlen stammen aus der Zeit vor dem flächigen Einsatz der teuren Biologika-Therapien, die direkten Kosten könnten in Zukunft daher weiterhin deutlich zunehmen.

1.1.2 Ätiologie

Die Ursache der Rheumatoiden Arthritis ist nicht bekannt. Aktuelle Theorien gehen von einer (teilweise bekannten) genetischen Disposition und einem bisher unbekanntem, möglicherweise infektiösen Auslöser aus, der eine Autoimmunreaktion manifest werden lässt. Genetische, hormonelle und umweltbedingte Einflussfaktoren modifizieren die Entwicklung und den Verlauf [7].

¹ Die Gesamtausgaben für Gesundheitsleistungen der USA beliefen sich im Jahr 2005 auf 2 Billionen US-Dollar, was 16 % des Brutto-Inland-Produkts entspricht.

Hereditäre Faktoren sind nicht nur für die Suszeptibilität wichtig, in Zwillingsstudien modifizierten sie auch Ausprägung und Verlauf; ihr Einfluss wird auf 30-60% geschätzt [8, 9]. Gene des Histokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility complex, MHC) spielen hierfür eine große Rolle. HLA-DR-Moleküle, die für die Rheumatoide Arthritis typisch sind (human leucocyte antigen, HLA-DR1, -4 und -14), weisen in der dritten hypervariablen Region der HLA-DR β -Kette eine identische DNA-Sequenz auf, das sogenannte „shared epitope“ [8]. Assoziationen mit weiteren Genloci konnten nachgewiesen werden, so z. B. mit dem Gen für den Tumornekrosefaktor-Rezeptor (TNF-R) [9].

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit, die Nucleotid-Polymorphismen des gesamten Genoms von ca. 1.500 CCP-positiven (s. 1.1.6.3) RA-Patienten mit dem einer gesunden Kontrollgruppe verglich, konnte die Assoziation mit den o.g. Loci der MHC-Moleküle erneut bestätigt werden [10]. Diese neuen Techniken des Genom-Screenings, bei der große Zahlen von Genomen auf Unterschiede untersucht werden können, liefern darüber hinaus viele neue Hinweise auf genetische Prädispositionen bei (auto-)immunologischen Abweichungen. So fanden sich in derselben Erhebung statistisch signifikante Abweichungen in der Reihenfolge der Basenpaare (Nukleotidsequenz) zweier weiterer immunologisch-relevanter Gene, sogenannte „Single Nucleotid Polymorphism“ (engl.: singulärer Nukleotid Polymorphismus, SNP). Unter SNP's werden Variationen von einzelnen Basenpaaren (Punktmutationen), z. B. der Austausch von Cytosin mit Thymin, in einem DNA-Strang verstanden, die bei mindestens 1 % der jeweiligen Population vorkommen [11]. Zum einen konnte eine SNP (rs3761847) auf einem Gen-Locus auf Chromosom 9 nachgewiesen werden, der für den Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziierten-Faktor 1 (TRAF1-Gen) und den Komplement-Faktor 5 (C5-Gen) codiert. Dies bestätigt die Rolle, die die veränderte Zytokinproduktion und -wirkung im „Kanon“ der Autoimmunreaktion der RA spielt [12]. Weiterhin wurde eine Variation auf dem sogenannten „PTPP22“-Gen gefunden (Protein Tyrosin Phosphatase, PTP), das für eine (T-)Lymphozyten-ständige Tyrosin-Phosphatase codiert (lymphoid tyrosine phosphatase, LYP). Diese Enzyme spielen in der intrazellulären Signaltransduktionskaskade eine große Rolle bei der Abschwächung stimulatorischer Signale für die Regulation der Immunreaktion. Die gleiche SNP konnte bereits für einige weitere häufige genetisch-determinierte Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden, wie den Typ-1-Diabetes, die Juvenile Rheumatoide Arthritis (JRA), den Systemischen Lupus Erythematoses (SLE), den Morbus Basedow (Autoimmunthyreopathie Typ 3), die generalisierte Vitiligo (Weißfleckenkrankheit) und andere [13]. Diese Befunde weisen einerseits auf die generelle Verwandtschaft all dieser Autoimmunerkrankungen im Bezug auf die genetische Prädisposition hin und unterstreichen andererseits die prominente Rolle, die bestimmte Populationen von Lymphozyten bei der Entwicklung einer RA spielen (T-Lymphozyten).

Hormonelle Einflüsse auf Suszeptibilität und Ausprägung der Erkrankung lassen sich aus den geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Inzidenzen ableiten. So erkranken Frauen vor der Menopause dreimal häufiger als Männer und als postmenopausale Frauen; während der Schwangerschaft kann es zu Remissionen kommen [14]. Weiterhin lässt sich eine gegenüber der Normalbevölkerung dreifach erhöhte Prävalenz von Hypothyreosen bei Patientinnen mit RA nachweisen [15].

Umwelteinflüsse bzw. Lebensstilfaktoren sind bisher am besten für das Rauchen untersucht, aber auch andere, wie beispielsweise Kaffeekonsum oder orale Kontrazeptiva haben einen nachweisbaren Einfluss [16].

1.1.3 Pathologie und Pathophysiologie

Der charakteristische Gelenkbefall der Rheumatoiden Arthritis zeigt eine entzündlich veränderte, verdickte, hyperämische und von T-Zellen (hauptsächlich CD4-positive, CD4+-T-Zellen), B-Zellen und Makrophagen infiltrierte Gelenkinnenhaut (=Synovialis), die chronische Synovialitis. Im Verlauf entsteht ein mesenchymaler Zellverbund, der sogenannte Pannus, der die Knorpel- und Knochenstrukturen angreift und so zu den radiologisch-nachweisbaren „Erosionen“, Resorptionszonen an den Gelenkflächen führt. Im Rahmen des chronisch-progredienten Verlaufs kommt es zu „Krankheitsschüben“ mit hoher entzündlicher Aktivität. Gelenkdestruktion und -funktionsverlust sind die Folge [7].

CD4+-T-Zellen sind ein wichtiger und zentraler Akteur bei der Entwicklung des entstehenden Gelenkschadens. Die Assoziation der RA mit MHC-Klasse II Molekül-Variationen (siehe 1.1.2), deren Hauptfunktion in der Antigenpräsentation für diese Immunocyten liegt, weist auf das Vorliegen eines ursächlichen, bisher unbekanntes Antigen hin. Dabei könnte es sich um ein exogenes, z. B. virales Protein oder ein endogenes, arthritogenes Antigen handeln. Hierfür kommen z. B. citrullinierte Peptide oder Proteine, humanes Knorpel-Glykoprotein 39 und das „heavy-chain-binding“ Protein in Betracht. Antigen-aktivierte CD4+-T-Zellen stimulieren Monozyten, Makrophagen und synoviale Fibroblasten zur Zytokinproduktion (Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF- α) und zur Sekretion von Matrix-Metalloproteinasen (Abbildung 1). Dies geschieht einerseits durch Signalvermittlung über Zelloberflächen-Antigene (CD69, CD118), als auch durch die Sekretion von löslichen Faktoren (Interferon- γ und IL-17). Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF- α sind die Schlüssel-Zytokine, die die Eskalation der inflammatorischen Prozesse medieren und chronifizieren. Eine weitere Funktionen der aktivierten CD4+-T-Zellen ist die Stimulation von B-Lymphocyten zur Produktion von Immunglobulinen, wie z. B. den Rheumafaktoren (1.1.6.2) und die Osteoklasten-Aktivierung [17].

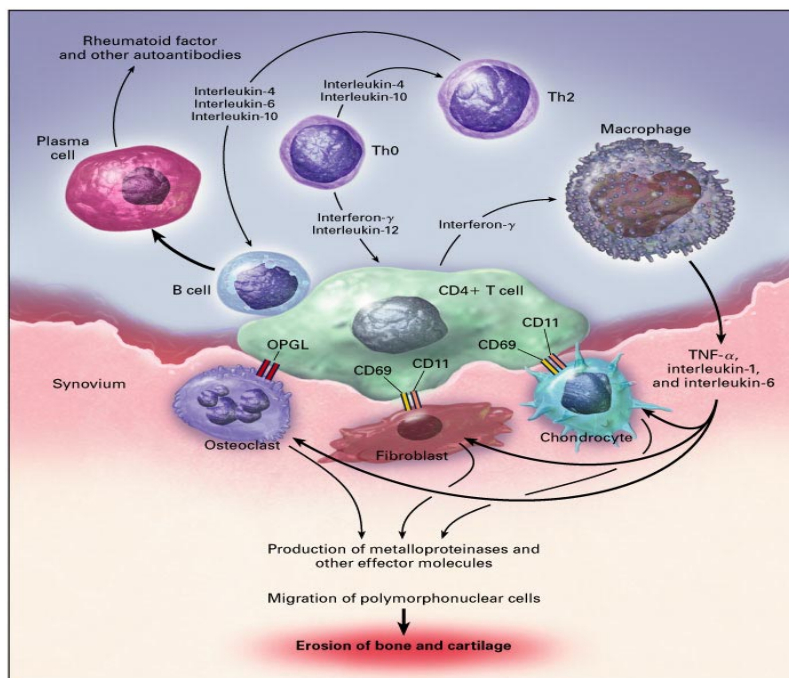


Abbildung 1: Immunocyten-Aktivierung und Rolle der CD-4+-T-Zelle bei der Entwicklung einer Erosion [17]

Th, Th2 = T-Helfer-Zellen, OPGL = osteoprotegerin Liganden

In einem normalen Gelenk besteht die Synovialmembran aus einer bis zwei Zellschichten und dem darunterliegenden, lockeren Bindegewebe (Abbildung 2). Die Membran-ständigen Zellen lassen sich in Typ-A- (Makrophagen-ähnliche) und Typ-B-Synoviozyten (Fibroblasten-ähnliche) unterteilen. Am Anfang des entzündlichen Prozesses bei der RA wird die Membran hyperplastisch und hyperämisch, mit ausgeprägter Neoangiogenese. T- und B-Zellen infiltrieren die Membran und sind, neben einer hohen Konzentration von neutrophilen Granulozyten ($>20.000/\mu\text{l}$), vermehrt in der Synovial-Flüssigkeit nachweisbar. Bereits in diesem Stadium beginnt die Synovia tumorös in den Gelenkknorpel einzuwachsen. Im Verlauf zerstört dieses entzündliche Gewebe, das aus Typ-A- und -B-Synoviozyten sowie Plasmazellen besteht und als „Pannus“ bezeichnet wird, Knorpel und subchondralen Knochen. Weiterhin kommt es durch die hohen lokalen und systemischen Zytokin-Konzentrationen auch zu peri-artikulären Fernwirkungen, wie z. B. eine gelenknahe Osteoporose durch Osteoklasten-Aktivierung [17].

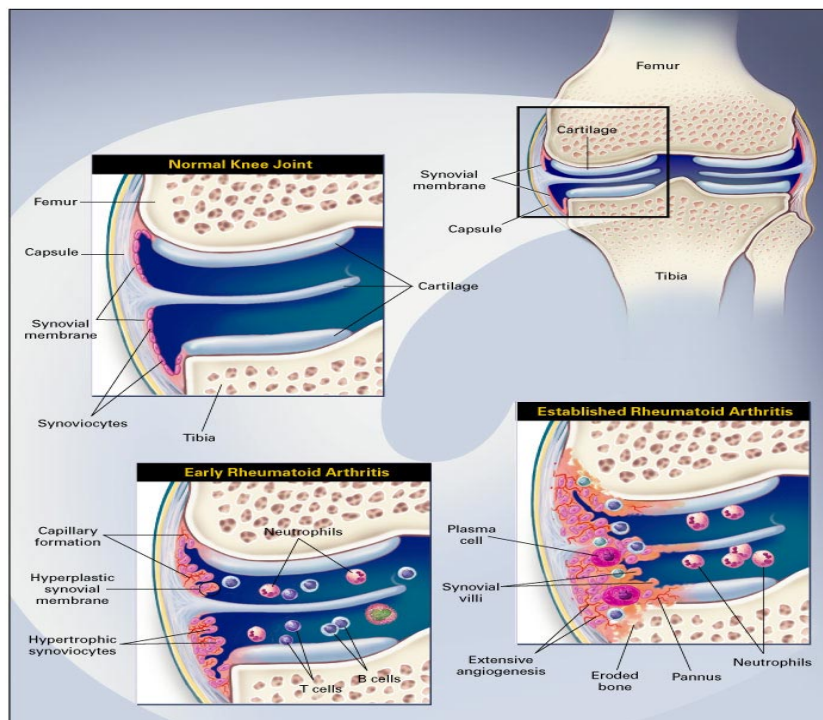


Abbildung 2: Schematischer Querschnitt durch ein Kniegelenk im Verlauf der rheumatischen Gelenkzerstörung [17]

1.1.4 Symptomatologie

Gelenkschmerzen und -schwellung (Abbildung 3) sowie insbesondere morgens auftretendes Steifheitsgefühl (sog. „Morgensteifigkeit“) der betroffenen Gelenke, sind die klassischen, gelenkbezogenen Symptome, die in aktiven Phasen der Erkrankung für den Patienten im Vordergrund stehen. In der klinischen Untersuchung lassen sich klassischerweise eine symmetrische Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit der Hand-, Fingergrund- und/oder -mittelgelenke nachweisen, die Ausdruck der hier lokalisierten Synovialitis sind. Gleichzeitig oder im Verlauf finden sich auch Gelenkentzündungen der unteren Extremität und dabei am häufigsten der Knie-, Sprung- und Zehengelenke. Ebenso können die großen Gelenke der oberen Extremität sowie die Kiefergelenke und in selteneren Fällen die Gelenke der Wirbelsäule, am wichtigsten zu nennen das Atlantoaxialgelenk, von einer Synovialitis betroffen sein. Die Schwellungen sind prallelastisch palpierbar, ohne osteophytäre Auftreibungen (im Gegensatz z. B. zur Osteoar-

thritis, der entzündlichen Form der Arthrose) und weisen ein charakteristisches Verteilungsmuster auf. So ergibt sich häufig schon initial ein polyartikuläres (>3 Gelenke), symmetrisches Befallsmuster mit Beteiligung der Fingergrund- und Mittelgelenke (Metacarpophalangeal-Gelenke, MCP und proximale Interphalangeal-Gelenke, PIP, Abbildung 3) [18].



Abbildung 3: Ausgeprägte Schwellung der Fingergrund- und -mittelgelenke (besonders II und III), atrophischer Aspekt der Handbinnenmuskulatur [19]

Neben diesen klassischen Gelenkbefunden spielen die sogenannten „extraartikulären Manifestationen“ eine große Rolle für den Verlauf und die Schwere der Erkrankung. Insbesondere die Beteiligung von Blutgefäßen und inneren Organen, wie Herz und Lunge, können einen vital-bedrohlichen Faktor darstellen (näheres unter 1.1.9 „Extraartikuläre Manifestationen (EAM)“).

Grippeähnliche Allgemeinsymptome, wie Leistungsknick mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit und manchmal Fieber, sind insbesondere bei Beginn der Erkrankung nicht selten. Wahrscheinlich sind diese Symptome auf eine systemische Auswirkung der entzündlichen Prozesse zurückzuführen, z. B. im Sinne einer generalisierten „rheumatoiden Vaskulitis“ (siehe unter 1.1.9). Diese unspezifischen Krankheitserscheinungen sowie (nicht-selten auftretende) uncharakteristische Gelenkbefallsmuster erschweren die Frühdiagnostik, indem sie die Abgrenzung zu para- und post-infektiösen sowie anderen passageren Arthritiden initial verhindern. Die im nächsten Abschnitt genannten „ACR-Kriterien“ (siehe Tabelle 1) fordern daher bzgl. der Gelenksymptome eine Mindestdauer von 6 Wochen. Bestehen die Symptome länger als 3-6 Monate, kann die Diagnose, bei Ausschluss anderer rheumatischer Erkrankungen, mit hoher Sicherheit gestellt werden [20]. Dabei ist ein „schubhafter“ Verlauf für die Rheumatoide Arthritis typisch, es kann intermittierend Phasen relativ niedriger Krankheitsaktivität geben, die sich mit Phasen starker Entzündung abwechseln.

1.1.5 Diagnosestellung

Die Diagnose wird primär anhand der Anamnese und der klinischen Befunde gestellt. Laborbefunde spielen in der Früherkennung und der Abgrenzung von anderen Polyarthritiden-Formen eine zunehmende Rolle, während Röntgenuntersuchungen meist erst in weiter fortgeschrittenen Stadien mit nachweisbarer Gelenkzerstörung eindeutige Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität und den Verlauf erlauben. Da es keine spezifischen diagnostischen Kriterien oder einzelne diagnostische Tests zur Definition des Krankheitsbildes „Rheumatoide Arthritis“ gibt, wurde vom American College of Rheumatology (ACR) ein Katalog von Kriterien entwickelt, die die Klassifikation einer Rheumatoiden Arthritis erlauben [21]. Da es sich um Klassifikationskriterien handelt, eignen sich diese nicht für die

Diagnosestellung, sondern sind auf die Vereinheitlichung von Studienpopulationen und zur Abgrenzung der Rheumatoiden Arthritis von anderen Formen entzündlich-rheumatischer Gelenkbeteiligung abgestimmt. Sie werden dennoch häufig auch von Klinikern zur Prüfung und Beschreibung der Diagnosesicherheit angewandt. Zur Klassifikation müssen 4 der 7 Kriterien (Tabelle 1) erfüllt sein.

Tabelle 1: Klassifikationskriterien der RA [21]

1.	Morgensteifigkeit (mind. 1 h Dauer) > 6 Wochen
2.	Arthritis in 3 oder mehr Gelenkregionen > 6 Wochen
3.	Arthritis an Hand- oder Fingergelenken > 6 Wochen
4.	Symmetrische Arthritis > 6 Wochen
5.	Rheumaknoten
6.	Positiver Rheumafaktor
7.	Charakteristische Veränderungen im Röntgenbild

Die dorso-volare Röntgenaufnahme der Hände und Füße wird zur Erstuntersuchung und zur Verlaufskontrolle eingesetzt (Abbildung 4 und Abbildung 5). Die radiologischen Befunde können nach verschiedenen Systemen in Stadien eingeteilt werden (z. B. n. Larsen, Sharp etc., siehe Tabelle 2) [24, 25]. Die Befunde korrelieren, mit einem zeitlichen Versatz von einigen Monaten, gut mit dem Verlauf der CRP-Werte (1.1.6.1), unterliegen aber einem „Ceiling“-Effekt (engl. Deckeneffekt), d.h. ab einem bestimmten Stadium ist keine Änderung mehr detektierbar. Sie sind dadurch nicht mehr in der Lage, Änderungen der Krankheitsdynamik zu erfassen [22]. Um das Entzündungsausmaß, die Differenzierung zwischen Arthritis und Arthralgie und das Gelenkverteilungsmuster zu beurteilen, ist eine Skelettszintigrafie sinnvoll. Ultraschalluntersuchungen der Gelenke können in bestimmten Situationen hilfreich sein. Laboruntersuchungen werden zur Diagnosesicherung, Therapieindikationsstellung und differentialdiagnostischen Abgrenzung herangezogen.

Tabelle 2: Larsen-Stadien I-V [23]

Stadium	Befund im Röntgenbild
Grad 0	Normal
Grad 1	Weichteilschwellung, gelenknahe Osteoporose oder geringe Gelenkspaltverschmälerung
Grad 2	Eine oder mehrere kleine Erosionen, Gelenkspaltverschmälerung nicht obligat
Grad 3	Ausgeprägte Erosionen und Gelenkspaltverschmälerung
Grad 4	Große Erosionen, Gelenkfläche nur teilweise erhalten
Grad 5	Mutilierende Veränderungen: Gelenkfläche zerstört, schwere Deformität möglich



Abbildung 4: Dorso-volare Röntgenaufnahmen der rechten Hand mit beginnenden Veränderungen einer RA im Verlauf (bei Erstdiagnose, nach 2 und 4 Jahren) [19]

Zunächst (linkes Bild) ist lediglich eine beginnende gelenknahe (MCP- und PIP-Gelenke) osteoporotische Entkalkung der Fingerknochen erkennbar (Larsen-Stadium I), die im Verlauf (mittleres Bild, nach 2 Jahren unter Basistherapie) gering zunimmt. Auf dem rechten Bild erkennt man eine kleine Erosion (Pfeil, trotz entsprechender Therapie) ulnarseitig am Köpfchen des Mittelhandknochens V (MC V), die für eine RA charakteristische radiologisch-erkennbare Läsion (Larsen-Stadium II). Die Bilder veranschaulichen eindrucksvoll, wie diffizil die radiologischen Veränderungen zu Beginn und im Verlauf bei adäquater Therapie einer RA zu diagnostizieren sind. Ohne Kenntnis weiterer Parameter (Labor, Klinik, sensitivere Bildgebung) ist eine Diagnosestellung ebenso wenig möglich, wie der Ausschluss einer RA mittels konventioneller Radiographie gelingen kann. Lediglich die Verlaufskontrolle ist hiermit zufriedenstellend möglich.

1.1.6 Laboruntersuchungen

1.1.6.1 Entzündungsparameter, CRP

Die Bestimmung der aktuellen Krankheitsaktivität gelingt sehr gut anhand serologischer Entzündungszeichen, im Sinne der sog. „Akute-Phase-Reaktion“ mit dem Nachweis erhöhter Spiegel von C-reaktivem Protein (CRP), Ferritin, einer gesteigerten Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie Veränderungen der Eiweiß-Elektrophorese. Im Differential-Blutbild kann eine Leuko- und Thrombozytose mit normochrom-normozytärer Anämie bestehen. Diese Laborwerte weisen jedoch keine Spezifität für die Grunderkrankung auf und können z. B. bei viralen oder bakteriellen Infektionen und anderen autoimmunogenen Entzündungen in ähnlicher Weise verändert sein.

Das CRP stellt einen hochsensitiven Entzündungsmarker dar, der als Reaktion auf eine Verletzung, Infektion oder andere inflammatorische Ereignisse innerhalb von 24 bis 48 Stunden um das Tausendfache steigen kann [24]. Es haben sich Assays zur Bestimmung von CRP-Anstiegen in sehr niedrigen Bereichen (< 0,2 mg/dl bis 4,0 mg/dl) etabliert. Das in solchen Testverfahren gemessene CRP wird zur besseren Unterscheidung als hochsensitives CRP (hs-CRP) bezeichnet. Mit diesem neuen Parameter wird insbesondere in der Kardiologie eine Risikostratifizierung unternommen (1.2.1.2).

1.1.6.2 Rheumafaktoren (RF)

In den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden die Rheumafaktoren (RF) von Waaler und Rose als Serumproteine beschrieben, die Schafserythrozyten agglutinieren [25, 26]. Heute definiert man RF als eine heterogene Gruppe von Autoantikörpern (Immunglobuline, Ig), die sich gegen Antigene des Fc-Fragments von Immunglobulin G (IgG) richten. Relativ spezifische Marker der Rheumatoiden Arthritis sind Rheumafaktoren der Klasse M (IgM), welche in 65-80% der RA-Patienten, seltener aber auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen, nachweisbar sind. Verschiedene Bestimmungsmethoden können allerdings sehr variable Werte für Sensitivität und Spezifität aufweisen [27]. Rheumafaktoren anderer Immunglobulin-Klassen (z. B. IgA) sind für die Praxis von untergeordneter Bedeutung [28].

Das Vorhandensein von RF ist jedoch nicht pathognomonisch für RA, auch bei einigen Gesunden und bei Patienten mit infektiösen und chronisch-inflammatorischen Krankheiten lassen sich RF nachweisen. Erhöhte RF-Werte finden sich u. a. bei viralen Infektionen wie Hepatitis B und C, bei chronisch-bakteriellen Erkrankungen wie Tuberkulose und Syphilis und bei lymphoproliferativen Erkrankungen wie dem Morbus Waldenström [29]. Ist bei gesicherter Diagnose der Rheumafaktor-Nachweis im Serum positiv, spricht man auch von „seropositiver“ RA.

1.1.6.3 Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCP-AK)

Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide, kurz CCP-Antikörper, sind relativ neue serologischer Marker der Rheumatoiden Arthritis, die bei sehr hoher Spezifität (96%) und relativ guter Sensitivität (68%) mittlerweile feste Bestandteile der Diagnostik darstellen. Bei der Entwicklung der aktuell eingesetzten Testmethoden stieß man auf die Antigenität posttranslationaler Citrullinierung. Man nimmt heute an, dass citrulliniertes Fibrin oder Fibrinogen im Gelenk das in vivo-Autoantigen dieser Antikörperfamilie bei der Rheumatoiden Arthritis sind. Die ELISA-Tests, die aktuell im Einsatz sind, arbeiten dagegen mit synthetischen citrullinierten Peptiden, die durch Disulfidbrückenbindung eine Ringstruktur ausbilden („zyklische citrullinierte Peptide“) [30].

Insbesondere für die Diagnose einer „seronegativen“ RA, bei der kein Rheumafaktor-Nachweis gelingt, und für die Frühdiagnose haben sie eine große Bedeutung [31]. Ihre Rolle für Aktivität, Verlauf und Prognose der Rheumatoiden Arthritis ist Gegenstand aktueller Untersuchungen und noch nicht vollständig aufgeklärt. Sie scheinen aber mit aggressiveren Verläufen und einer schlechteren Prognose assoziiert. Untersuchungen asservierter Blutspenderseren zeigten, dass CCP-AK teilweise schon Jahre vor dem klinischen Krankheitsbeginn bei 25-40% im Serum der späteren RA-Patienten nachweisbar waren [32]. Rheumafaktoren und CCP-Antikörper sind voneinander unabhängige Risikofaktoren für die Ausprägung radiologischer Erosionen, es besteht für beide eine positive Korrelation zur Titerhöhe [33, 34, 35]. Während es widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Assoziation von CCP-Antikörpern mit extraartikulären Manifestationen gibt [36, 37], ließ sich ein positiver CCP-Serumtiter auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen, wie dem Systemischen Lupus Erythematodes oder der Psoriasisarthritis, mit den bei diesen Erkrankungen viel selteneren erosiven Verläufen assoziieren [38, 39]. Im Vergleich scheinen CCP-Antikörper prognostisch bedeutsamer für einen aggressiveren Verlauf als Rheumafaktoren, die Ergebnisse sind aber noch widersprüchlich [31, 40, 41].

Der Nachweis von Anti-CCP-Antikörpern im Blut der Patienten scheint direkt mit dem Vorliegen von Klasse-II-Hauptkompatibilitätskomplexallelen HLA-DR4 und bestimmten Allelen des „shared epitope“ (SE) gekoppelt. Obwohl

es viele Daten gibt, die unterstellen lassen, dass Rauchen bei Vorliegen RA-spezifischer HLA-Konstellationen die Bildung von CCP-AK induzieren kann, konnte dies bis heute nicht eindeutig geklärt werden [42, 43]. Nachweisbar ist jedoch, dass Nikotinkonsum mit und ohne Vorliegen von bestimmten SE-Allelen zu höheren Serumkonzentrationen und einer größeren Diversifikation der CCP-Antikörper führt [44, 45]. Aus theoretischer Sicht würde dies die oben gemachten Annahmen einer genetischen Prädisposition, die unter verschiedenen Einflüssen, wie bspw. Rauchen, zur Ausbildung einer spezifischen Autoimmunreaktion führt, bestätigen.

Bei positiven CCP-Antikörper-Titern spielt der HLA-DR4-Nachweis für die Prädiktion erosiver Gelenksbeteiligung in der Praxis eher eine untergeordnete Rolle [46]. Die HLA-Typisierung und die Bestimmung des „shared epitope“ bietet bei CCP-positiven Patienten, insbesondere bei positivem Rheumafaktor-Nachweis, nach aktuellen Untersuchungen keinen klinisch-relevanten Informationsgewinn [47].

1.1.7 Verlauf und Prognose

Der typischerweise schubhafte, chronisch-progressive Verlauf führt bei etwa 20% zu Invalidität, bei weiteren 10 - 25% kommt es dagegen zu jahrelangen Vollremissionen [48]. Neben den bereits genannten Serummarkern, die einen aggressiveren Verlauf kennzeichnen (RF, CCP-AK, „shared epitope“), gelten weibliches Geschlecht, frühes Auftreten von Knochenerosionen und extraartikulären Manifestationen sowie initial hohe Werte für zirkulierende Immunkomplexe als negative Prädiktoren [49].



Abbildung 5: Mutilierende Veränderungen der Hände nach langjährigem Verlauf mit unzureichender Aktivitätskontrolle (klinisch und radiologisch) [19]

1.1.8 Therapie

Die symptomatische Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), intraartikulärer Applikation von Glukokortikoiden und Physiotherapie ist, insbesondere im akuten entzündlichen Schub, oft allein nicht ausreichend. Orale Glukokortikoide werden als initiale Immunsuppressiva mit schnellem Wirkbeginn eingesetzt, bei chronisch-entzündlichem Verlauf wird eine „Basistherapie“ eingeleitet. Zu den Basistherapeutika, die man wegen ihres Einflusses auf den Krankheitsverlauf auch „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs) nennt, zählt man Goldpräparate, Chloroquin, D-Penicillamin, Sulfasalazin, Leflunomid und Immunsuppressiva wie Methotrexat [48]. Anti-TNF- α -Antikörper (Infliximab und Adalimumab) sowie ein rekombinantes TNF-Rezeptor-Fusionsprotein (Etanercept) waren die ersten „Biologicals“, also gentechnisch hergestellte, mit gezieltem Angriffspunkt in der Signaltransduktionskaskade entwickelte Medikamente, die meist in Kombination mit Methotrexat erfolgreich zur Behandlung der RA angewandt werden. Für diese und ähnliche neue Wirkstoffe liegen bereits Daten aus der Routineanwendung vor oder sie befinden sich in unterschiedlichen Stadien der klinischen Erprobung. Weitere Phar-

maka befinden sich in präklinischen Erprobungsphasen und die Identifikation weiterer Angriffspunkte (engl. „Targets“) für die Entwicklung neuer Wirkstoffe ist noch nicht abgeschlossen. Antikörper gegen verschiedene Bestandteile der inflammatorischen Signaltransduktionskaskade, wie das proinflammatorische Zytokin IL-1, IL-6, die T-Zell-Kostimulation und andere sind nur einige Beispiele hierfür [50, 51, 52, 53, 54].

1.1.9 Extraartikuläre Manifestationen (EAM)

Im Folgenden soll zunächst ein kurzer Überblick über die häufigeren, nicht-gelenkbezogenen (= extraartikulären) RA-Manifestationen (= EAM) gegeben werden. Die Häufigkeit von EAM steigt mit der Krankheitsaktivität und -dauer und ist in der kaukasischen Bevölkerung der USA und Nord- und Mitteleuropas höher als z. B. in den Mittelmeerländern, bei Asiaten, Afrikanern oder Afroamerikanern. EAM treten bei 30-50% der RA-Patienten auf und sind u.a. vom Rheumafaktor-Titer abhängig [55, 56, 57, 58]. Aufgrund ihrer zentralen Bedeutung für die vorliegende Arbeit ist den okulären Manifestationen und dem kardiovaskulären Risiko bei RA jeweils ein eigener Abschnitt gewidmet.



Abbildung 6: Streckseitige Rheumaknoten an beiden Ellenbogen und histologischer Schnitt durch einen Rheumaknoten mit zentraler Nekrose (Pfeil) [19]

1.1.9.1 Rheumaknoten

Etwa 20-30% der Patienten mit RA entwickeln im Laufe der Erkrankung Rheumaknoten. Es handelt sich hierbei um subkutane Noduli, die im Verlauf deutlich an Größe zunehmen können. Histologisch stellen sie sich als nicht-verkäsende Granulome mit einem charakteristischen Schichtenaufbau dar. In der Entstehung befindliche Rheumaknoten zeigen eine fokale Vaskulitis, die als initiale Läsion angenommen werden kann. Sie finden sich häufig periartikulär, können aber z. B. auch an Pleura oder Meningen lokalisiert sein. „Seropositive“ Patienten, also Betroffene mit positiven, insbesondere hoch-titrigem Rheumafaktor-Nachweis haben ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung von Rheumaknoten [57]. Weiterhin sind sie deutlich häufiger bei kaukasischen RA-Patienten als z. B. bei Afroamerikanern [59].

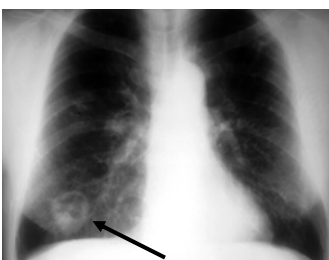


Abbildung 7: Pulmonaler Rheumaknoten (Pfeil) [19]

1.1.9.2 Pleuropulmonale Manifestationen und Serositiden

Perikarditis, Pleuritis, interstitielle Fibrose, Pneumonitis (=interstitielle Pneumonie), Arteriitis und pleuropulmonale Rheumaknoten sind deutlich häufiger bei Männern und werden eher selten klinisch relevant. Eine besondere Form der Lungenbeteiligung mit pulmonalen Rheumaknoten, das Kaplan-Syndrom, findet sich bei Patienten mit Pneumokoniosen. Klinisch-relevante Perikard- oder Pleuraergüsse, Lungenfibrose und pulmonal-arterieller Hochdruck sind seltene Komplikationen. Ihr Auftreten stellt aber eine gravierende Manifestation mit erheblichen Konsequenzen für das Individuum dar [7].

1.1.9.3 Felty-Syndrom

Kommt es bei chronischem, häufig langjährigem Verlauf einer RA zu Splenomegalie, Neutropenie und evtl. Anämie und Thrombozytopenie spricht man vom Felty-Syndrom. Andere extraartikuläre Manifestationen, wie Rheumaknoten und der Nachweis von hochtitrigem Rheumafaktor im Serum, Komplementverbrauch und zirkulierenden Immunkomplexen sind häufig. Die Leukopenie betrifft selektiv die polymorphkernigen Granulozyten und kann deren Konzentration auf unter 1000 Zellen/ μ l Vollblut senken. Da die Splenomegalie nicht obligat ist und eine Splenektomie nicht immer zur Besserung der Neutropenie führt, ist Hypersplenismus als alleinige Ursache unwahrscheinlich. Knochenmarksveränderungen können, müssen aber nicht typisch sein. Als Folge ist eine allgemeine Infektanfälligkeit häufig [7].

1.1.9.4 Osteoporose

Gelenknahe Osteoporose ist eines der radiologischen Frühzeichen einer Rheumatoiden Arthritis und damit eigentlich eher eine „artikuläre“ Manifestation. Betrachtet man die generalisierte Osteoporose weiterhin als Folgeerscheinung bei Immobilität oder Glukokortikoid-Therapie, wird deutlich, warum Osteoporose bei RA häufig nicht unter den extraartikulären Manifestationen genannt wird. Allerdings darf man bei der Reduktion der Knochenmasse, ob gelenknah oder generalisiert, die Bedeutung der systemischen Entzündung mit der Zirkulation von letztlich auch osteolytisch-wirksamen Zytokinen nicht unbeachtet lassen. Es resultiert ein mäßig erhöhtes Frakturrisiko [7].

1.1.9.5 Rheumatoide Vaskulitis

Fast jedes Organsystem kann bei rheumatoider Arthritis von einer nekrotisierenden Vaskulitis betroffen sein, die häufiger bei schweren Verläufen mit hoher systemischer Entzündungsaktivität und hoch-titrigem RF-Nachweis gesehen wird. Viszerale Infarkte, Hautulzerationen, -nekrosen und digitaler Gangrän sowie schwere neurologische Komplikationen sind selten und kommen beispielsweise in der afroamerikanischen Bevölkerung quasi nicht vor. Limitierte Formen bei Betroffenen kaukasischer Abstammung sind dagegen, insbesondere bei seropositiver RA häufig. Sie äußern sich klinisch z. B. als milde sensorische Neuropathie oder Mononeuritis Multiplex bzw. als kutane Effloreszenzen meist ohne klinische Relevanz [7]. Diese ethnischen Unterschiede weisen auf die genetische Abhängigkeit des rheumatoiden Phänotyps eindrucksvoll hin und regionale Unterschiede finden sich auch bezüglich des Auftretens anderer EAM [57]. Es konnten bereits bestimmte HLA-DRB1-Typen identifiziert werden, die die Ausbildung einer rheumatoiden Vaskulitis zu begünstigen scheinen [60, 61]. Diese und andere Arbeiten stützten die klinischen Beobachtungen, dass es genetisch determinierte Subtypen der Rheumatoiden Arthritis gibt, die sich z. B. durch das Auftreten extraartikulärer Manifestationen charakterisieren lassen und sich in Verlauf und Aggressivität teilweise deutlich unterscheiden. Milde Formen können selbstlimitierend (siehe 1.1.7) und ohne klinisch-relevante

extraartikuläre Organbeteiligung verlaufen. Im Gegensatz dazu scheint es aggressive Subtypen der RA zu geben, die neben einem progressiv-destruktivem Gelenkbefall mit der Ausbildung extraartikulärer Manifestationen, hoher RF- und CCP-AK-Titer im Serum und einer deutlich erhöhten Morbidität und verfrühter Mortalität einhergehen.

Wie bereits oben angesprochen, gehen einige Autoren bei der Entstehung von Rheumaknoten von einer initial vaskulitischen Läsion aus. Eine klinisch-inapparente generalisierte Vaskulitis wird als Ursache vieler Allgemeinsymptome angesehen, insbesondere in der Frühphase der Krankheit. Krankheitsgefühl, Gewichtsreduktion und Fieber werden als Folge einer vaskulitischen, endothelialen Dysfunktion verstanden, die ausgelöst wird durch zirkulierende Immunkomplexe und erhöhte Konzentrationen von IL-1, IL-6 und TNF im Serum [62]. Das bei RA häufig zu beobachtende Raynaud-Phänomen, also die Neigung zu Vasospasmen im Bereich der digitalen Akren, kann als Folge einer vaskulitischen Beteiligung gewertet werden [63]. Auch finden sich nicht spezifische Abnormalitäten in der Kapillarmikroskopie bei RA signifikant häufiger [64]. Weiterhin ist die charakteristische Synovialitis bei Beginn durch vaskulitische Korrelate gekennzeichnet [7]. Vor diesem Hintergrund könnte auch die Ausbildung von anderen EAM (z. B. Serositiden, interstitielle Pneumonitis etc.) Ausdruck einer generalisierten Vaskulitis sein. Diese ist dann entweder als (Mit-)Ursache der erhöhten Spiegel zirkulierender inflammatorischer Zytokine, oder aber als Reaktion auf diese einzuordnen [65]. Die weiter unten beschriebene erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei RA-Patienten würde in diesem Zusammenhang als Langzeiteffekt einer generalisierten Vaskulitis begriffen werden können.

1.1.9.6 Sonstige extraartikuläre Manifestationen

Chronisch-floride Formen der Rheumatoiden Arthritis sind mit einem gehäuften Auftreten von Lymphomen, insbesondere B-Zell-Lymphomen assoziiert [66]. Klinisch-relevante muskuläre Schwäche lässt sich auf eine generalisierte Muskelatrophie zurückführen, die gelenknah am deutlichsten ausgeprägt ist. Histologisch finden sich Typ-II-Faseratrophie und Muskelfasernekrosen. Sekundäre Amyloidosen innerer Organe können auftreten [7].

1.1.10 Augenbeteiligung bei RA

Die wichtigsten okulären Manifestationen der RA sind Keratoconjunctivitis sicca, Keratitis, Episkleritis und Skleritis. Seltener finden sich retinale Vaskulitiden und Iridozyklitiden. Wie bei anderen EAM treten okuläre Beteiligungen der RA häufiger bei langer Krankheitsdauer und positivem Rheumafaktor-Nachweis auf. Sie finden sich bei bis zu 25% der RA-Patienten [67].

1.1.10.1 Keratoconjunctivitis sicca oder „Sicca-Syndrom“

Die Keratoconjunctivitis sicca ist die häufigste okuläre Manifestation, die auf eine chronische Dakryoadenitis i.S. eines sekundären Sjögren-Syndroms zurückzuführen ist. Sie findet sich bei bis zu 25% der RA-Patienten und ist insbesondere initial asymptomatisch. Treten Rötung, Brennen, Jucken, Fremdkörpergefühl oder Trockenheit eines oder beider Augen auf, ist die Diagnose wahrscheinlich [68, 69]. Mithilfe der Untersuchung der Tränenfilmaufreißzeit (engl. „Break-Up-Time“, BUT) können die viskösen Eigenschaften des Tränenfilms bestimmt werden. Ist sie verkürzt, weist dies auf qualitative Veränderungen des Lipidfilms der Tränenflüssigkeit hin, die meist vor der Verringerung der wässrigen Tränenphase auftreten. Letztere lässt sich mittels Schirmer-Test-Streifen messen. Als Folgen chronischer Trockenheit treten charakteristische Querfalten auf der Bindehaut auf, die sogenannten „lidkan-

tenparallelen konjunktivalen Falten“ (LIPCOF) sowie verminderte okuläre Abwehrmechanismen, die zu sekundären Infektionen prädestinieren.

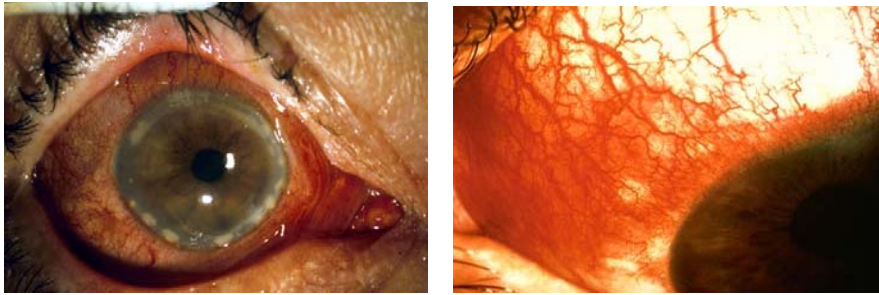


Abbildung 8: Keratitis (li.) und akute Episkleritis (re.) [19]

1.1.10.2 Keratitis

In weniger als 2% der Fälle kommt es zu einer primären Beteiligung der Hornhaut, dabei dünnt insbesondere die Peripherie, der Hornhautrand, aus. Ausgelöst durch eine immunkomplexbedingte okklusive Vaskulitis mit Infiltration lymphozytärer Zellen (Abbildung 8) kommt es initial zu einer peripheren Keratokonjunktivitis mit Verdickung der vaskularisierten Hornhautanteile. Im Verlauf führt die Freisetzung lysosomaler Enzyme im Randbereich zu einer ringförmigen kornealen Ausdünnung, selten kommt es zu einem Hornhautrandulkus mit Perforation (Keratolyse) [69].

1.1.10.3 Episkleritis

Als autoimmunologisches Phänomen tritt die Episkleritis (Abbildung 8) bei der RA häufiger als die Hornhautbeteiligung oder die nekrotisierende Skleritis auf. Sie ist, im Gegensatz zum Sicca-Syndrom, mit der Krankheitsaktivität assoziiert. So tritt sie rezidivierend, ein- oder beidseitig und vor oder während eines Krankheitsschubes bei ca. 0,5% der Patienten mit seropositiver RA auf [69].

1.1.10.4 Skleritis

Die nicht-nekrotisierende Skleritis tritt nodulär oder diffus auf, Letztere kann segmental begrenzt sein oder die gesamte anteriore Sklera betreffen. Die nekrotisierende Skleritis ist die schwerere Form. Sie ist durch starke lokale Schmerzen und ausgeprägte Rötung sowie häufig auch durch systemische Entzündungszeichen gekennzeichnet. Okkluierte Blutgefäße umgeben ein avaskuläres Areal in der betroffenen Region. Die Sklera wird an dieser Stelle transparent und man kann die Uvea bläulich durchschimmern sehen (Abbildung 9).

Dagegen kommt es insbesondere bei langer Krankheitsdauer (>15 Jahren), meist bei weiblichen Patienten zur nekrotisierenden vorderen Skleritis, die ohne Entzündungsreaktion oder subjektive Beschwerden auftritt. Auf zunächst unauffälliger Sklera kommt es über Monate zu progredienter Einschmelzung bis zur Perforation, evtl. mit Prolaps der Uvea. Bei 50-70% der Patienten mit Skleritis kommt es zu einer sekundären peripheren Hornhautentzündung.

Die posteriore Skleritis ist deutlich schwerer zu diagnostizieren und kann zu schweren Folgen führen. Uveales Effusionssyndrom, exsudative Netzhautabhebung, subretinale Exsudate, fleckförmige chorioretinale Entzündungsherde und Papillen- oder Makulaödem sind in diesem Zusammenhang beschrieben worden [69].

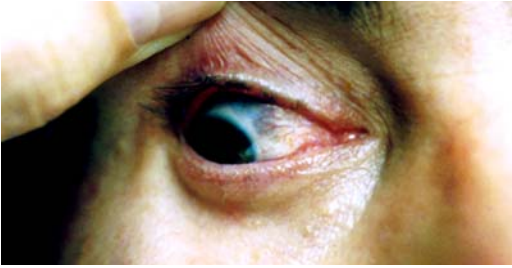


Abbildung 9: Skleritis mit Durchschimmern der choroidalen Gefäßschicht [19]

1.1.11 Kardiovaskuläres Risiko bei RA

Es ließ sich bereits früh nachweisen, dass die erhöhte Mortalität bei RA-Patienten von der Krankheitsaktivität abhängig ist [70]. Es zeigte sich, dass ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse hauptsächlich für die verkürzte Lebenserwartung bei RA zu sein scheint [71]. Diese Risikoerhöhung lässt sich nicht allein über die Kumulation klassischer Risikofaktoren, wie Rauchen, Übergewicht, Bewegungsmangel etc. bei RA-Patienten oder Nebenwirkungen der antirheumatischen Therapien erklären [72, 73, 74]. Vielmehr scheint die systemische Entzündungsaktivität bei RA selbst eine entscheidende Rolle für die Genese von Atherosklerose und deren Komplikationen zu spielen. Sowohl in epidemiologischen, experimentellen und klinischen Studien konnten bereits Belege für diesen Zusammenhang gefunden werden:

1. Das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist abhängig von Parametern der Krankheitsaktivität, wie
 - der Anzahl geschwollener Gelenke [75],
 - der Blutsenkungsgeschwindigkeit,
 - dem CRP-Spiegel und
 - der Notwendigkeit für den im Krankheitsverlauf frühzeitigen Gebrauch von Steroiden [76], sowie
 - dem Nachweis von Rheumafaktoren und
 - dem Auftreten extra-artikulärer Manifestationen [77, 78].
2. Anti-inflammatorische DMARD-Therapie mit Methotrexat verringert die kardiovaskulär-bedingte Mortalität bei RA [79].
3. Die sonografisch-bestimmte Intima-Media-Dicke und das Auftreten von atherosklerotischen Plaques der A. Carotis sind bei RA-Patienten und gesunden Kontrollen linear vom CRP-Spiegel und der Blutsenkungsgeschwindigkeit abhängig [80].
4. Die computertomografisch gemessene Kalzifikation der Koronarien ist von der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Krankheitsdauer abhängig [81].
5. Die Wirkung pro-/inflammatorischer Zytokine für die Atherosklerose ist mittlerweile bekannt und in vivo und in vitro nachweisbar (siehe 1.2).

Dabei spielt die systemische Entzündung bei RA-Patienten eine entscheidende Rolle, indem sie eine Störung der Endothelfunktion auslöst und letztlich die Entwicklung atherosklerotischer Plaques initiiert und beschleunigt.

1.2 Atherosklerose

Atherosklerose ist die zugrunde liegende Ursache einiger häufiger und zunehmend wichtiger vaskulärer Erkrankungen, wie der koronaren Herzkrankheit (KHK), dem Schlaganfall (Hirnfarkt, Apoplex) und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Damit ist sie heute für die meisten vaskulär-bedingten Todesfälle in der westlichen Welt verantwortlich und wird mit der weltweit zunehmenden Anpassung an den „westlichen“ Lebensstil auch in anderen Regionen relevant. Die WHO definiert Atherosklerose folgendermaßen:

„Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus herdförmiger Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Calciumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia.“ [82]

In der Geschichte der Atherosklerose-Forschung mussten bereits viele Paradigmen verworfen, ergänzt und verändert werden. Im Vergleich zu der Vorstellung der simplen „Arterienverkalkung“ wird Atherosklerose heute als ein hochkomplexer und aktiver Prozess betrachtet. Dabei spielen inflammatorische Prozesse in der Gefäßwand eine entscheidende Rolle bei der Entstehung, Instandhaltung und Progression der Atherosklerose und schließlich den resultierenden Komplikationen [83]. Bereits 1815 hatte Virchow postuliert, dass der Atheromentstehung eine Entzündung zugrunde liegt, die er als „chronische Endarteriitis deformans“ kennzeichnete [84]. Die in den Plaques nachweisbare Invasion immunkompetenter Zellen wurde Ende des 20. Jahrhunderts zum Anlass genommen, die inflammatorischen Aspekte der Plaques-Entstehung wieder in den Mittelpunkt der Betrachtung zu rücken. Die Beobachtung, dass es bei Kaninchen durch cholesterinreiche Kost zur Ausbildung von Plaques kommt, führte jedoch zunächst zu der sogenannten „Lipidtheorie“, die über lange Zeit die medizinische Vorstellung dominierte [85]. 1976 formulierte Ross die populäre These der initialen Endothelschädigung, von der über die Aggregation von Blutplättchen und Folgeerscheinungen die Entwicklung der Atherosklerose ausgehe [86]. Dabei spielte u.a. die Proliferation der glatten Muskulatur eine entscheidende Rolle in der Vorstellung, dass es zu einer relevanten Lumeneinengung durch den Plaques käme. Heute weiß man, dass die Muskelzell-Proliferation eher einen Plaques-stabilisierenden Faktor darstellt und moderat verläuft [87]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das intravasale Lumen nicht zwangsläufig durch die Atheromentwicklung eingeengt wird. Vielmehr remodelliert sich die gesamte Arterienwand als Antwort auf das Plaqueswachstum und der Durchmesser nimmt in den externen Schichten zugunsten des intravasalen Lumens zu [88]. Schließlich ist die Absiedlung eines Thrombus an der atherosklerotischen Arterienwand der entscheidende Vorgang, der zur Gefäßobliteration (und damit zum ischämischen Infarkt) führt [89]. Der Begriff „Arteriosklerose“ wird, wegen der mit ihm verbundenen ätiologischen Vorstellung der Arterienwand-Degeneration, nur noch selten gebraucht.

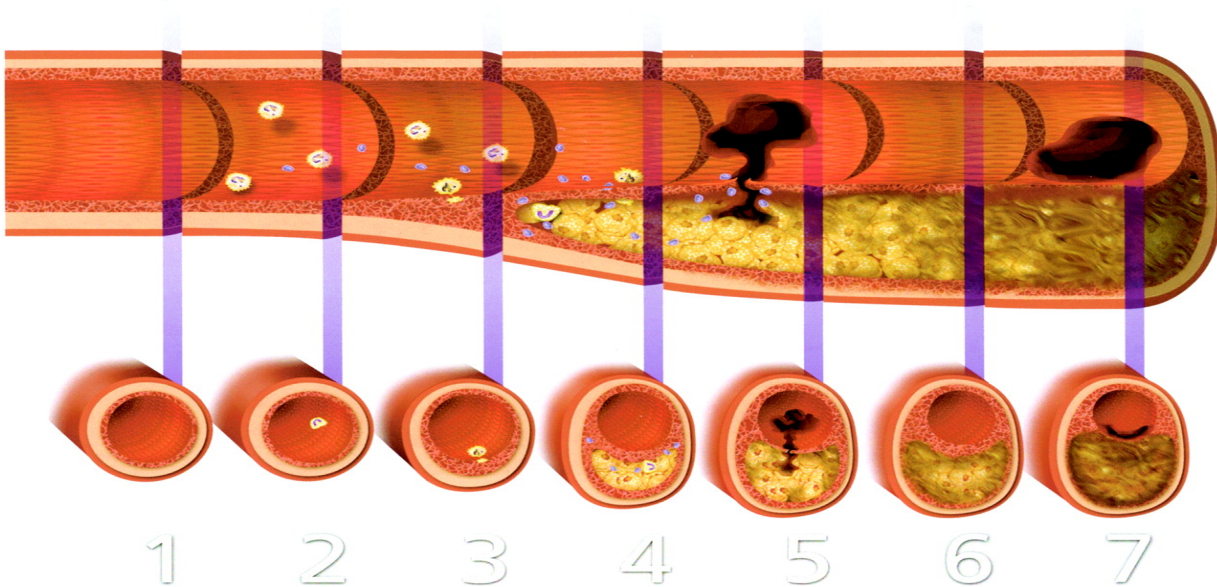


Abbildung 10: Stadien der Atherosklerose-Entstehung und Plaques-Ruptur [89]

Im oberen Teil erkennt man an der longitudinal angeschnittenen Arterie den zeitlichen Verlauf, der durch Querschnitte im unteren Bildabschnitt präzisiert wird, die verschiedene Stadien (1-7) des Prozesses repräsentieren (s.u.)

Es existiert derzeit noch kein einheitliches Verständnis des Vorgangs, der zur Atherosklerose führt. Für die Entwicklung atherosklerotischer Plaques sind allerdings folgende Beobachtungen charakteristisch, die am Beispiel der koronaren Herzkrankheit erläutert werden sollen (Nummerierung entspricht den Stadien in Abbildung 10):

- (1) Bei zunächst gesunden Arterien kommt es, bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie Hyperlipidämie, arteriellen Hypertonus, Rauchen, Diabetes mellitus oder rheumatischen Erkrankungen zu einer
- (2) initialen Aktivierung und Dysfunktion der Endothelzellen [90, 91]. Oxidativer Stress in den Endothelzellen erzeugt freie Sauerstoffradikale, die den Abbau von Stickstoffmonoxid (NO) beschleunigen [92]. Oxidativ modifiziertes LDL, das Zytokin Interleukin-1 (IL-1), der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF-) α , laminare Scherkräfte und NO-Mangel können die Expression von Adhäsionsmolekülen, wie zum Beispiel VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) und ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) sowie P-Selectin, die auf der Zelloberfläche exprimiert werden, verstärken [93]. Sie sind von großer Bedeutung für die nun folgende Leukozyten-Endothel-Interaktion.
- (3) Die ersten sichtbaren Läsionen sind die sogenannten „fatty streaks“ (Fettstreifen). Darunter wird eine regionale Intima-Verdickung verstanden, die sich aus Makrophagen, angefüllt mit Lipid-Tröpfchen (die sogenannten „Schaumzellen“), Lymphozyten und glatten Muskelzellen zusammensetzt. Die Akkumulation von low-density Lipoproteinen (LDL) im subendothelialen Raum ist bei der Entwicklung der „fatty streaks“ eine erste nachweisbare Veränderung. Nach der durch Adhäsionsmoleküle vermittelten Anheftung der Monozyten und Lymphozyten an die Endothelzelloberfläche folgt deren Diapedese in das Subendothelium. Monozyten differenzieren sich zu Makrophagen und können durch die phagozytierten Lipide als „Schaumzellen“ imponieren [83].
- (4) Zytokine, Wachstumsfaktoren und Chemokine werden sezerniert, die zur Proliferation von glatten Muskelzellen und der Zunahme der extrazellulären Matrix führen. Durch innerhalb der Läsionen lysierende Makrophagen,

Apoptose von Zellen und weitere Lipidaufnahme kommt es zur Ausbildung eines lipidreichen, nekrotischen Kerns der atherosklerotischen Plaques. Die resultierende, fibrös-fettige Intimaverdickung kann sogar sonographisch sichtbar werden [89].

- (5) Makrophagen, T-Lymphozyten und Mastzellen sind immunhistologisch vermehrt in der Kapsel von atherosklerotischen Plaques nachweisbar. Sie sezernieren Proteasen, die die fibröse Kapsel des Atheroms schwächen. Insbesondere an mechanisch, d.h. durch turbulenten Blutfluss beanspruchten Gefäßabschnitten, wie Verzweigungen, kommt es in der Folge häufig zu Fissuren und Rupturen der Plaques. Thrombogenes Plaquematerial kommt in Kontakt mit dem Blutstrom und führt zur Thrombozytenadhäsion. Durch die Aktivierung der Gerinnungskaskade wird ein Thrombus ausgebildet, der letztendlich zum Gefäßverschluss der Arterie führen kann [89].
- (6) Kann der Thrombus resorbiert werden, wird eine lokale Reparatoren in Gang gebracht, bei der Thrombin und andere Mediatoren degranulierter Thrombozyten, wie den plättchenabhängigen Wachstumsfaktor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β) etc. wirksam werden. Die Folge ist der weitere fibrotische Umbau mit der Entstehung eines stabilen Plaques, u.a. durch Migration der glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima, die Elastin, Proteoglykane und Kollagene bilden. Diese fibrösen Plaques können im weiteren Verlauf kalzifizieren und zu relevanten Stenosen des Gefäßlumens führen, die sich klinisch als stabile Angina Pectoris äußern können [89].
- (7) Vulnerable Plaques, wie unter 5. beschrieben, haben nur eine dünne, fibröse Hülle, relativ große Lipidkerne und besitzen zahlreiche Makrophagen. Im Gegensatz dazu besteht der stabile Plaque (wie bei 6.) aus einer dichten extrazellulären Matrix und einer relativ dicken fibrösen Hülle. Oberflächliche Erosionen können aber auch hier zu akuten Exazerbationen mit der Bildung von Thromben und konsekutivem Gefäßverschluss führen. Diese Erosionen sind eventuell auf Apoptose von Endothelzellen zurückzuführen und sind in der Pathogenese nicht obligat. Bei der weiteren Entwicklung einer atherosklerotischen Läsion kommt es zur Einsprossung von zahlreichen dichten Geflechten von Mikrogefäßen, die eine neue Eintritts- und Austrittspforte für Leukozyten in etablierte Atherome darstellen. Durch die Neovaskularisation der Plaques besteht ein hohes Risiko für lokale Blutungen in den Plaques. Diese Plaques neigen deshalb häufig zur Ruptur und fokalen Hämorrhagie [89, 94].

In ihrem Gesamtverlauf stellt die Atherosklerose, eine chronische, systemisch-ablaufende Entzündung dar, die durch Lipidablagerungen, besonders durch LDL (Low-density-Lipoprotein) gekennzeichnet ist [83, 95]. Neben autoimmunologischen Erkrankungen, wie RA, SLE etc. [96], erhöhen auch andere entzündliche Erkrankungen mit systemischen Auswirkungen, wie chronische Infektionen (z.B. HIV) oder beispielsweise die chronische Parodontitis, das Atherosklerose-Risiko und es gibt Hinweise, dass sich diese Effekte beim gleichzeitigen Vorliegen mehrerer inflammatorischer „Foci“ summieren können [97].

Im Folgenden sollen die speziellen Mechanismen der Atherosklerose bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis beschrieben werden.

1.2.1 Mechanismen der Atherosklerose bei RA

Die kardiovaskuläre Mortalität ist bei Patienten mit RA, hauptsächlich durch die hohe Herzinfarkttrate, gegenüber der Normalbevölkerung ca. fünffach erhöht [74]. Dies wird auf eine akzelerierte Atheroskleroseentstehung im Rahmen der Grunderkrankung zurückgeführt. Wie bereits oben beschrieben, induzieren klassische, vaskuläre Risikofak-

toren eine Endothelzellfunktion, die der Ausbildung der atherosklerotischen Läsion vorausgeht. Die Endothelzellen weisen dabei einen pro-inflammatorischen, prokoagulatorischen, prothrombotischen sowie proapoptotischen Phänotyp auf, der mit einer gestörten Vasomotorik einhergeht. Die molekularen Ursachen für diese Veränderung lassen sich teilweise nachvollziehen und zeigen die Verbindung zwischen systemischer Inflammation und Atherogenese eindrucksvoll auf.

1.2.1.1 Pro-inflammatorische Zytokine

Zytokine, wie $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ und IL-6 sind bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis, sogar in Phasen der klinischen Remission, in erhöhten Serumkonzentrationen nachweisbar. In vitro-Experimente belegen, dass diese und andere pro-inflammatorische Zytokine die endothel-vermittelte Vasodilatation reduzieren, bzw. vasokonstriktorisch wirksam sind [98]. Dies kommt über verschiedene zelluläre Signaltransduktionswege zustande.

Veränderungen des Stickstoffmonoxid (NO)-Stoffwechsels stellen einen weiteren zentralen Vorgang innerhalb der Entstehung der endothelialen Dysfunktion dar. Stickstoffmonoxid wird endothelial durch das Enzym NO-Synthetase (eNOS) gebildet und ist ein essentieller Mediator innerhalb eines „gesunden“ Endotheliums, der nicht nur direkte Einflüsse auf die Vasomotorik ausübt, sondern eine Vielzahl weiterer Funktionen reguliert [99, 100]. NO-Mangel führt (wie $\text{NF}\kappa\text{B}$) zur vermehrten Expression der endothelialen Leukozyten-Adhäsionsmoleküle und fördert die Bildung von chemotaktischen Zytokinen wie MCP-1 [101, 102]. NO hemmt die Plättchen-Aktivierung, -aggregation und -adhäsion sowie die Bildung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und wirkt so anti-koagulatorisch [103, 104]. Die Proliferation vaskulärer glatter Muskelzellen wird ebenfalls durch NO gehemmt. Die Bildung von NO wird durch $\text{TNF}\alpha$ reduziert, in dem es die Expression und die Stabilität der eNOS verändert [105, 106]. $\text{TNF}\alpha$ hat über die Hochregulation des Apoptosesignalrezeptors Fas weitere Wirkungen auf die Endothelzellen, die zu deren Apoptose und Schädigung in Zusammenhang mit toxischen Sauerstoffradikalen führen können [107]. Messungen der Vasodilatationsfähigkeit des Endothels zeigten eine Verbesserung unter der Therapie mit $\text{TNF}\alpha$ -Rezeptor-Blockern bei RA [108, 109]. Dabei scheinen direkt-endothelvermittelte Mechanismen hauptverantwortlich zu sein [110].

1.2.1.2 CRP

Aus der kardiologischen Forschung ist bekannt, dass bei atherosklerotisch-bedingten Erkrankungen die Bestimmung von serologischen Entzündungsparametern, wie CRP, eine Risikostratifizierung ermöglicht. In atherosklerotischen Plaques führen die entzündlichen Prozesse u.a. zur Instabilität des bedeckenden Endothels und erhöhen so das Risiko für Plaqueruptur mit konsekutivem Gefäßverschluss, z. B. beim Myokardinfarkt auf der Basis einer koronaren Herzkrankheit. Stabile Plaques hingegen geben weniger Entzündungsmediatoren an das Serum ab.

Es ließ sich jedoch mittlerweile zeigen, dass CRP nicht nur einen möglichen Risikofaktor darstellt, sondern selbst in der Pathogenese der Atherosklerose eine bedeutende Rolle spielt. Möglicherweise wird es sogar in den atherosklerotischen Plaques gebildet [111].

Der CRP-Rezeptor CD32 ($\text{Fc}\gamma$ -Rezeptor II) scheint für die Unterhaltung der endothelialen Dysfunktion von entscheidender Bedeutung zu sein [112]. Unter dem Einfluss von CRP kommt es zu einer vaskulären NO-Depletion, die möglicherweise auch durch negative Beeinflussung der eNOS-Expression auf der Transkriptionsebene zustande

kommt [113]. CRP degradiert den Inhibitor des NFκB (IκB) und enthemmt auf diese Weise die NFκB-Wirkung [114].

Nuclear factor κB (NFκB) ist ein wichtiger Transkriptionsfaktor, der u.a. in Endothelzellen Zytokinrezeptorsignale vermittelt. Er reguliert insbesondere die Expression der Adhäsionsmoleküle der Endothelzellen, und somit die transendotheliale Leukozytenmigration (Diapedese) [115]. Weiterhin induziert er die Sekretion von IL-8 und MCP-1 und anderer pro-inflammatorischer Zytokine durch die Endothelzellen selbst, die über ihre pro-inflammatorischen, chemotaktischen und mitogenen Wirkungen die endotheliale Dysfunktion, und schließlich die Atherogenese unterhalten [116].

Weiterhin regelt CRP die AT1-Rezeptor-Expression hoch und verstärkt dadurch die Wirkung des Vasokonstriktors Angiotensin II und die Bildung freier Sauerstoffradikale [117]. CRP wirkt über seine Apoptose-induzierende Wirkung Plaque-destabilisierend, indem es die Apoptose glatter Muskelzellen induziert [118]. LDL wird im Komplex mit CRP leichter von Makrophagen aufgenommen und kann vermehrt in die Plaques eindringen, da die Expression des endothelialen oxidierten LDL-Rezeptors von CRP abhängig ist [119, 120]. Die vermehrte Aufnahme von oxidierten LDL führt zu intrazellulärer Anhäufung reaktiver Sauerstoffverbindungen, NO-Depletion und Aktivierung von NFκB.

Weiterhin wichtig scheinen Effekte zu sein, die CRP auf zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen (CEP) hat. Diese für endotheliale Reparationsvorgänge wichtigen Blutbestandteile werden durch CRP in ihrer Funktion beeinträchtigt und ihre Apoptose wird induziert [121]. Wie bei der systemischen Sklerose ist deren Zahl und Funktion auch bei RA eingeschränkt [122, 123]. Dies könnte die Reparationsfähigkeit des Endothels vermindern, und so zusätzlich atherosklerotische und thrombotische Prozesse begünstigen.

1.2.1.3 Mikropartikel

Zelluläre Mikropartikel, die sich in der Blutzirkulation nachweisen lassen, haben wichtige Funktionen bei der interzellulären Kommunikation, vergleichbar mit Zytokinen und den Interaktionen durch direkten Zell-Zell-Kontakt. Es handelt sich um 0,5 bis 1 µm große Membranpartikel, die u.a. auch in der Synovialflüssigkeit bei RA zu finden sind und dort z. B. auf gelenkdestruierende Fibroblasten wirken [124, 125]. Rezeptorbesatz und zytoplasmatischer Inhalt erlauben Rückschlüsse auf die zelluläre Herkunft der zirkulierenden Mikropartikel, die grundsätzlich von jeder Zelle gebildet werden können. Der charakteristische „Mix“ aus verschiedenen Mikropartikel-Phänotypen und deren Konzentration sind z. B. bei entzündlichen und anderen Erkrankungen verändert, ihre Bedeutung ist diesbezüglich aber noch nicht geklärt [126, 127, 128]. Sie haben aber eindeutige Auswirkungen auf die Gerinnung, die Endothelzellfunktion, die Vasomotorik und die Leukozytenadhäsion und -transmigration. Das macht ihre Bedeutung für die Atherogenese bei inflammatorisch-systemischen Erkrankungen plausibel [126, 129]. Ihre Wirkung auf die Atherosklerose wird auch mit der des oxidierten LDL verglichen, da sie ebenso zu NO-Depletion führen, die Vasomotorik stören und die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine, wie IL-1β, IL-6 und IL-8 in Endothelzellen auslösen [130, 131, 132].

1.2.1.4 Gefäßschädigung durch RA-spezifische Autoimmun-Phänomene

Patienten mit RA zeigen häufig eine Vermehrung klonal expandierter, atypischer CD4⁺-T-Zellen auf [133]. Interessanterweise finden sich signifikante Vermehrungen auch bei instabiler Angina Pectoris, während bei Gesunden deut-

lich seltener und geringere Zahlen dieser Zellen nachweisbar sind, die mit dem Alter physiologischerweise zunehmen können [134]. Als Ursachen vermutet man eine Überalterung oder eine gesteigerte proliferative Aktivität der Immunozyten [135]. Charakteristisch für diese Zellpopulationen ist der Verlust des kostimulatorischen Oberflächenantigens CD28 sowie allgemein eine Reduktion der T-Zellrezeptordiversität, sie produzieren überdurchschnittlich viel Interferon γ (IFN γ) und sind gegenüber antigen- und Fas-vermittelten Apoptosesignalen resistent [133, 136]. Das Auftreten dieser Zellpopulationen ist bei der RA am häufigsten und geht mit schweren Krankheitsverläufen und der Ausbildung extraartikulärer Manifestationen einher [137, 138].

Aus diesen Zellen können sich unter Ausprägung eines Killer(NK)-Zell-Phänotyps mit Expression von killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) und der Produktion von zytotoxischen Effektorsubstanzen (Granzym B und Perforin) wichtige Kandidaten für die RA-spezifische Gefäßschädigung entwickeln [139, 140]. Die Assoziation zwischen dem Auftreten derartiger Zellpopulationen und dem Ausmaß vasomotorischer Störung und akzelerierter Atherogenese konnte bereits belegt werden, auch wenn ihre spezifische Bedeutung noch nicht geklärt ist [141]. Spekulativ kommen direkte zytotoxische Effekte der genannten T-Zellen in Frage, daneben ist es auch möglich, dass es durch direkte Zell-Zell-Interaktion zu einer systemischen Aktivierung der Endothelzellen mit konsekutiver Dysfunktion und Atheroskleroseinduktion kommt [142]. Ihre Zahl lässt sich durch die Gabe von TNF α -Blockern verringern, es ist jedoch unklar, ob dies entscheidend für die unter dieser Therapie gesehene Verbesserung der Vasomotorik ist [109, 143]. Die Bedeutung von T-Zellen für die RA-spezifischen vaskulären Auffälligkeiten erschließt sich auch aus der Assoziation von bestimmten HLA-DR-Subtypen mit vaskulären Manifestationen und endothelialer Dysfunktion [60, 144].

Ein weiteres relativ RA-spezifisches Phänomen, das humoral wirksam wird, sind Rheumafaktoren. Wie oben beschrieben ist ihr Auftreten, nicht nur bei RA-Patienten, mit einer gesteigerten Mortalität assoziiert. Dies ist vor allem auf kardiovaskulär-bedingte Todesursachen zurückzuführen, wobei die zugrunde liegenden Mechanismen auch hier bisher nicht aufgeklärt sind [145, 146, 147].

1.2.2 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren und ihre Bedeutung für RA-Patienten

Endogene und exogene Einflüsse, die statistisch signifikant mit der Atherosklerose korrelieren, bezeichnet man als Risikofaktoren:

- Fettstoffwechselstörungen (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie),
- Zigarettenrauchen,
- Diabetes mellitus,
- Arterielle Hypertonie,
- Adipositas (erhöhter Body-Mass-Index (BMI))
- Lebensalter (w > 55 LJ.; m >45 LJ.),
- Koronare Herzkrankheit/Herzinfarkte bei erstgradigen Familienangehörigen,
- Stress,

- erhöhtes C-reaktives Protein (siehe 1.1.6.1) und
- Andere (z. B. niedriger sozioökonomischer Status, männliches Geschlecht etc.)

Große Kohortenstudien bestätigen, dass bei fast allen Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung typische Risikofaktoren, wie erhöhtes Cholesterin von >240 mg/dl, erhöhter systolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen und Diabetes mellitus vorliegen. Bei Metaanalysen von drei großen bekannten Kohortenstudien zu Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Framingham Heart Study, Multiple Risk Factor Interventional Trial und Chicago Heart Detection Project in Industry) zeigte sich, dass 87 bis 100 % der an einem Herzinfarkt verstorbenen Patienten mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen [148]. Für viele der genannten Risikofaktoren (z.B. art. Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhter BMI, Diabetes Mellitus und die Familienanamnese) ist eine ähnliche Risikoerhöhung bei RA-Patienten bekannt [149]. Jedoch lässt sich die Risikoerhöhung bei RA-Patienten nicht allein durch Kumulation klassischer Risikofaktoren erklären [74] und es muss ein komplexes, multifaktorielles Geschehen als Ursache angenommen werden.

Dass die systemische Entzündungsaktivität dabei die Wirkung klassischer Risikofaktoren generell verstärkt lässt sich nicht nachweisen. So scheinen bestimmte Risikofaktoren für die Atherogenese bei RA-Patienten im Vergleich von untergeordneter Bedeutung zu sein. Hierzu zählen insbesondere Zigarettenrauchen, männliches Geschlecht und die persönliche kardiovaskuläre Anamnese, was auf die Bedeutung der endogenen, RA-spezifischen bzw. entzündlichen Mechanismen hinweist [149]. Hierfür spricht auch die kürzlich nachgewiesene kardiovaskuläre Risikoerhöhung bei RA-Patienten mit niedrigem BMI (<20kg/m²) im Verlauf der Erkrankung, der als Folge der katabolen Stoffwechsellage bei erhöhter Entzündungsaktivität interpretiert werden kann [150]. Bei Gesunden führt ein niedriger BMI dagegen zu einer Reduktion der Mortalität [151].

Insbesondere die pro-inflammatorischen Zytokine, wie z.B. IL-6 und TNF α , haben dabei auf verschiedene metabolische Zusammenhänge negative Einflüsse und führen auch bei scheinbar Gesunden zu einer deutlichen Risikoerhöhung [152].

1.2.2.1 Fettstoffwechselstörungen

Hypercholesterinämie (> 200 mg/dl) verdoppelt (Anstieg bis 250 mg/dl) bzw. vervierfacht (Anstieg von 200 mg/dl auf 300mg/dl) das Risiko an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken. Dabei müssen die Zusammensetzung des Gesamt-Cholesterins und dessen atherogene Wirkung differenziert gesehen werden. In der Laienpresse spricht man daher auch seit einiger Zeit vom „guten“ und „schlechten“ Cholesterin:

- LDL (low-density-lipoprotein)-Partikel haben eine hohe Affinität zu Proteoglykanen und erhöhte Suszeptibilität für oxidative Veränderungen. Sie gelten daher als besonders atherogen. LDL-Cholesterinwerte > 100mg/dl erhöhen das Risiko einen akuten Herzinfarkt zu erleiden [153]. Kann der LDL-Spiegel unter diese Grenze gesenkt werden, führt dies zu einer Risikoreduktion um bis zu 50% [154].
- HDL (high-density-lipoprotein) hat antiatherogene, antiinflammatorische und antiproliferative Wirkungen, es verbessert die Endothelfunktion und hemmt die Oxidation. Ist der HDL-Cholesterinspiegel erniedrigt (< 40 mg/dl), gilt dies als unabhängiger Risikofaktor. Bei Männern im Alter zwischen 40 und 65 Jahren und einem HDL < 35 mg/dl lag die Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse in einem Beobachtungszeitraum von 6 Jahren

bei ca. 1%. Bei einem HDL-Cholesterinspiegel > 55 mg/dl dagegen nur bei 0,21%. Hohe Triglyceridwerte (> 200 mg/dl) erhöhten die KHK-Inzidenz hierbei zusätzlich [154].

Die RA ist, ähnlich wie andere systemisch-entzündliche Erkrankungen, mit einer Dyslipidämie assoziiert, die sich durch Hypertriglyceridämie, niedriges HDL und hohes LDL auszeichnet. Pro-inflammatorische Zytokine werden für diese pro-atherogene Lipidkonstellation verantwortlich gemacht. Sie stimulieren die Lipolyse in und die Freisetzung freier Fettsäuren aus Adipozyten, steigern die hepatische Triglyceridsynthese und senken die Lipoproteinlipaseaktivität des Endothels [155]. Über die, ebenfalls durch pro-inflammatorische Zytokine vermittelte, stimulierte Freisetzung von Superoxid aus Monozyten und Endothelzellen, kommt es weiterhin zu der vermehrten Bildung von oxidiertem LDL, das besonders atherogen wirksam ist [156].

1.2.2.2 Diabetes mellitus

Atherosklerotisch-bedingte Morbidität tritt bei Patienten mit Diabetes mellitus signifikant häufiger und in früherem Lebensalter auf. Sie ist die Haupttodesursache für diese Patientengruppe und die Letalität ist im Vergleich zu Gesunden etwa verdoppelt. Auch hier spielt die Dyslipoproteinämie eine entscheidende Rolle in der akzelerierten Atherogenese, da Diabetiker erhöhte Triglyceride und ein erniedrigtes HDL aufweisen [157]. Trotz des in der Regel normalen LDL-Spiegels des Diabetikers scheinen die LDL-Partikel stärker atherogen zu sein [157].

Abhängig von der systemischen Entzündungsaktivität kommt es bei RA-Patienten zu einer peripheren Insulinresistenz, deren Ursachen durch TNF α und IL-6 vermittelt wird [158]. TNF α reduziert z.B. die muskuläre Glukoseaufnahme und stimuliert zusammen mit IL-6 die Lipolyse in Adipozyten. Die freigesetzten freien Fettsäuren sind wahrscheinlich mitverantwortlich für die periphere Insulinresistenz. Bei RA-Patienten mit ausgeprägter Insulinresistenz konnte diese durch TNF α -Blockade signifikant gebessert werden [159]. Trotz ihrer primär diabetogenen Wirkungen, lässt sich bei RA durch Steroide die Insulinsensitivität verbessern [160].

1.2.2.3 Arterielle Hypertonie

Atherosklerose und arterieller Hypertonus stehen eng miteinander in Beziehung. So ist der arterielle Hypertonus in der Vorgeschichte vor einem Myokardinfarkt die häufigste Erkrankung und zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Ausprägung der Atherosklerose lässt sich eine lineare Korrelation herstellen. Dauerhafte Werte von systolisch 130-139 mmHg und diastolisch 85-89 mmHg sind bereits mit einem erhöhten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis verknüpft [161]. Durch den erhöhten Gefäßinnendruck kommt es nach einer Intimaschädigung zu einem vermehrten Eindringen von Fetten und Calcium in die Intima. Die Elastizität der Gefäßwand nimmt ab und die dilatative Kapazität ist reduziert. Die an der Gefäßwand heftenden Thrombozyten setzen Substanzen wie platelet derived growth factor (PDGF) und Thromboxan A2 frei, die wiederum zur Vasokonstriktion führen. Als Summe dieser Veränderungen kommt es zusätzlich zu einer exponentiellen Erhöhung der Scherkräfte, die an den Endothelzellen wirken, was dem Prozess, insbesondere an Gefäßgabelungen, eine zusätzliche Eigendynamik verleiht [157].

Bei Patienten mit RA konnte eine erhöhte Inzidenz einer arteriellen Hypertonie nachgewiesen werden [72, 162]. Es gibt Hinweise, dass dies als Reaktion auf die systemische Entzündung verstanden werden kann. So lässt sich z.B. bei Gesunden eine Korrelation zwischen den IL-6-Konzentrationen im Serum und den gemessenen Blutdruckwerten herstellen [163].

In einer neueren Untersuchung an 400 RA-Patienten wurde eine Prävalenz der arteriellen Hypertonie von mehr als 70% gefunden, wobei lediglich 60% diagnostiziert waren. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren von diesen wiederum nur knapp 22% ausreichend medikamentös eingestellt, so dass insgesamt nur bei 13,1% der RA-Patienten mit arterieller Hypertonie eine angemessene Risikokontrolle stattgefunden hatte [164]. Vor dem Hintergrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos der RA-Patienten und der häufigen Medikation mit Hypertension-begünstigenden Medikamenten, wie NSAR und Steroiden, fordern die Autoren ein intensives Screening und aggressive therapeutische Kontrolle dieser häufigen Komorbidität.

1.2.2.4 Zigarettenrauchen

Raucher weisen zwei bis dreimal häufiger kardiovaskuläre Ereignisse auf als Nichtraucher. Dabei ist die Anzahl der gerauchten Zigaretten/Tag und das Alter bei Beginn entscheidend. Durch Beendigung des Rauchens ist eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um bis zu 50% zu verzeichnen [157]. Epidemiologische Ergebnisse zeigten, dass Rauchen bei RA-Patienten zu einer ähnlichen Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse führt, wie bei Gesunden [149]. Zusätzlich lässt sich eine signifikant erhöhte Prävalenz von Rauchern unter den RA-Patienten nachweisen [149].

Bei Patienten mit RA führt Nikotinkonsum zu signifikant schlechteren Verläufen, wahrscheinlich auf der Basis einer erhöhten Entzündungsaktivität und abhängig von bestimmten genotypischen Varianten [46]. So ist Nikotinkonsum bei Diagnosestellung ein unabhängiger Risikofaktor (relatives Risiko ca. 3fach) für das Auftreten von extraartikulären Manifestationen und dafür bedeutsamer als das Vorliegen von Rheumafaktor [165]. In einer Untersuchung an insgesamt mehr als 1.000 RA-Patienten ließ sich kürzlich nachweisen, dass das Risiko für kardiovaskuläre Sterblichkeit bis zu achtfach erhöht ist, wenn eine Kombination von bestimmten SE-Allelen mit dem Vorliegen von CCP-Antikörper und stattgehabtem Nikotinkonsum auftritt [166]. Der Zusammenhang zwischen SE-Allelen, Nikotinkonsum und dem Auftreten bzw. der Charakteristik von CCP-Antikörpern wurde bereits unter Kapitel 1.1.6.3 angesprochen.

1.3 Problemstellung

Verglichen mit anderen Krankheiten des rheumatischen Formenkreises, spielt die Rheumatoide Arthritis mit der relativ hohen Prävalenz von bis zu 1% in Mittel- und Nordeuropa eine nicht nur medizinisch, sondern auch volkswirtschaftlich relativ große Rolle. Dies war bisher hauptsächlich dem hohen Risiko für Erwerbsunfähigkeit und frühzeitige Berentung geschuldet, bei zunehmend besserer und sicherer Behandelbarkeit durch teilweise sehr kostenintensive Therapien hat sich das Gewicht jedoch verschoben:

- Die Entwicklung der sogenannten „Basistherapien“, wie Methotrexat u.a. sowie in jüngster Vergangenheit der „Biologika-Therapien“ und
- die Forschung zu verschiedenen Konzepten der pharmakologischen Immunsuppression sowie
- das gezielte Erfassen des Auftretens der Krankheiten und ihrer Auswirkungen für Betroffene und die Gesellschaft in nationalen Registern

haben zu einer veränderten Wahrnehmung der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises insgesamt sowie der Rheumatoiden Arthritis im Besonderen geführt. Bis vor wenigen Jahrzehnten konnte die Diagnosestellung erst rela-

tiv spät gesichert werden. Gezielte therapeutische Maßnahmen, mit Ausnahme der breit eingesetzten Steroid-Therapien, waren noch im experimentellen Stadium oder mit starken Nebenwirkungen behaftet. Sie wurden meist erst dann angewendet, wenn der Krankheitsverlauf bereits relativ fortgeschritten oder als rapide destruierend erkannt worden war. Die Erkrankung galt bei schwerem Verlauf nicht nur deswegen als quasi zwangsläufig „invalidisierend“. Auch die schweren Nebenwirkungen der hoch-dosierten Steroidtherapien, wie Osteoporose, Diabetes mellitus etc. trugen dazu bei, dass sich diese Wahrnehmung auch trotz des Einsatzes dieser effektiven Immunsuppressiva zunächst nicht deutlich änderte. Die Ursachen der deutlich erhöhten Komorbidität und verfrühten Mortalität bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis wurden wenig differenziert und häufig als Folge der Invalidität betrachtet. Dies hat sich im Laufe der letzten Jahre u.a. durch folgende Umstände stark verändert:

1. Durch die neuen pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten können heute auch „therapieresistente“, schwere Krankheitsverläufe deutlich besser und sicherer behandelt werden als noch vor 10 Jahren [167].
2. Die Ergebnisse kontinuierlicher Dokumentation in nationalen Registern, wie der sogenannten „Kerndokumentation“ des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums, zeigen, dass die Behandlung und vor allem das „Disease-Management“ der Rheumatoiden Arthritis auch aktuell noch große Verbesserungspotentiale aufweisen [168].
3. Die klinisch-pharmakologische Forschung hat in den letzten Jahren versucht paradigmatische Aussagen zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zu generieren. Hierbei sind z. B. die sogenannte „Hit hard and early“- bzw. „Step-down“- und die „Step-up“-Strategie als quasi gegensätzliche Pole der therapeutischen Herangehensweise entstanden. Der erstgenannten Strategie (step-down), bei der bereits in frühen Krankheitsstadien intensive Therapieformen einzusetzen sind, dient die Theorie des „Window of Opportunity“ als theoretische Grundlage. Darunter versteht man das „Zeitfenster“ (engl. „window“) im Krankheitsverlauf, in dem eine effektive Immunsuppression nicht nur zur Unterdrückung der aktuellen Krankheitsaktivität führt, sondern auch nachhaltig für die Gesundheits- und Funktionserhaltung des Betroffenen wirkt [169, 170].
4. Durch die effektiveren, aber wirtschaftlich gesehen teuren neuen Therapiemöglichkeiten hat sich ein Bedarf nach sensitiven und prädiktiven diagnostischen Verfahren ergeben, um für unterschiedliche Krankheitsverläufe möglichst frühzeitig eine adäquate Therapie zu ermöglichen und, nicht zuletzt, klinisch und ökonomisch zu rechtfertigen [30, 171, 172, 173].
5. Diagnostische Verfahren, wie beispielsweise MRT, Gelenk-Sonografie, Skelett-Szintigrafie oder Antikörperdiagnostik könnten diese Nachfrage theoretisch befriedigen, sind aber teilweise selbst mit hohen Kosten oder limitierten Ressourcen assoziiert [172, 173, 174, 175, 176, 177, 178].
6. Obwohl die weitreichenden Folgen der gestörten Autoimmunität für alle Organsysteme und die damit verbundenen Verluste an Lebensqualität der Betroffenen („burden of disease“) erforscht werden und mittlerweile teilweise bekannt sind, berücksichtigt die aktuelle Versorgungssituation der Patienten mit Rheumatoider Arthritis dies bisher eher wenig [137, 179, 180].

Die Wahrnehmung in der Rheumatologie hat sich durch die genannten Fakten dahingehend verändert, dass heute ein invalidisierender oder ganz allgemein „schlechter“ Verlauf nur in Ausnahmefällen durch die Krankheit selbst zu erklären ist und vom Therapeuten nicht einfach akzeptiert werden darf. Vielmehr sind verspätete Diagnosestellung, verpasste Therapiechancen und -überwachung, mangelnde Patientenführung und -kompetenzbildung verantwortlich zu machen. Medikamentös-bedingte Komorbiditäten müssen bei einer Vielzahl an alternativen Basistherapien nicht mehr primär akzeptiert werden und es zeigen sich zunehmend Hinweise, wie die bekannten, effektiven Maßnahmen

zukünftig noch effizienter, d.h. gezielter und adäquater bzgl. Krankheitsstadium, -aktivität und -prognose eingesetzt werden können. Zusammenfassend kann man sagen, dass es heute zwar

- relativ gut möglich ist, einen aggressiven und destruktiven Verlauf einer Rheumatoiden Arthritis frühzeitig zu erkennen und vorherzusagen, dass
- diese prognostische Einschätzung bei Vorhandensein effektiver pharmakologischer Therapien auch einen direkten praktischen Nutzen hat, aber
- für eine flächendeckende Versorgung mit ressourcenintensiven Methoden derzeit aber nicht genügend finanzielle Mittel und infrastrukturelle Ressourcen zur Verfügung stehen [174] und damit
- weitere Verbesserungen der Diagnostik und Therapie, insbesondere im Sinne der Wirtschaftlichkeit und der Beachtung assoziierter Komorbiditäten und der Patientenzufriedenheit notwendig sind.

Eine Chance für die Verbesserung der Versorgungssituation der Patienten mit Rheumatoider Arthritis liegt also nicht nur in der Entwicklung weiterer Diagnostik und Therapie, sondern auch in der Verknüpfung der vorhandenen Informationen. Ließe sich durch Routine-Untersuchungen der individuelle Verlauf und die Prognose noch besser und sicherer abschätzen, würden diese Ergebnisse und darüber hinaus die Bedürfnisse der Patienten bei der Therapieentscheidung konsequent berücksichtigt, könnte sich für die Zukunft ein effektives und effizientes Krankheitsmanagement, trotz der Kostenintensivität einzelner Bestandteile, realisieren lassen. Dabei bekommen die frühzeitige Diagnosestellung und die Verlaufseinschätzung zur Vermeidung von Organzerstörung, Invalidität und vorzeitiger Mortalität durch angemessene Therapiemaßnahmen eine besondere Bedeutung. Neben den klassischen, primär gelenkbezogenen Aspekten der Rheumatoiden Arthritis spielen daher die „systemischen“ Auswirkungen der gestörten Autoimmunität insbesondere für die Lebensqualität sowie die erhöhte und verfrühte Mortalität in der wissenschaftlichen Wahrnehmung eine zunehmende Rolle. War es früher relativ schwierig, zwischen den indirekten Gesundheitsfolgen der Invalidität durch Gelenkzerstörung und den direkten Auswirkungen der systemischen Inflammation zu trennen, so kann dies heute durch die vorhandenen Daten in großen Registern, die Verbesserung der rekonstruktiven Gelenkchirurgie und die Möglichkeiten zur sicheren, pharmakologischen Inflammationskontrolle schon deutlich besser gelingen [175]. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und erhöhter Mortalität hergestellt werden [176].

In den letzten Jahren ließ sich zeigen, dass ein aggressiver Krankheitsverlauf, gekennzeichnet durch hohe systemische Entzündungsaktivität, progressive Gelenkzerstörung und dem gehäuftem Auftreten extra-artikulärer Manifestationen sowie dem Nachweis von Rheumafaktoren oder CCP-Antikörpern (s.o.) im Vergleich zu milderer Krankheitsausprägungen mit einer deutlich erhöhten Mortalität einhergeht. Aus großen epidemiologischen Erhebungen weiß man heute, dass die Verkürzung der Lebenserwartung gegenüber Gesunden bei der Rheumatoiden Arthritis um 3-18 Jahre zu einem großen Teil (35-50%) mit kardiovaskulären Komorbiditäten assoziiert ist [177]. Die Ursachen sieht man insbesondere in der Akzeleration der atherosklerotischen Prozesse durch die systemische Inflammation. Diese entsteht auf multiplen Signaltransduktionswegen, über direkte Zellschädigung und endotheliale Dysfunktion und führt zu einer deutlich erhöhten Inzidenz von Myokardinfarkten und anderen kardiovaskulären Komplikationen [140].

Neben der gezielten Therapie des Gelenkbefalls sollten in Zukunft also auch die Folgen der systemischen Entzündungsaktivität für die Lebensqualität und -erwartung und deren Therapie durch adäquate Inflammationskontrolle

stärker in den Fokus rücken [178]. Um die Therapie optimal auf das zu antizipierende Risiko abzustimmen, benötigt man möglichst einfache, routinemäßig anwendbare Screeningparameter, die eine Risiko-Stratifizierung erlauben. Hierfür gibt es bereits einige Ansätze:

Serologische Immunphänomene der Rheumatoiden Arthritis, wie Rheumafaktoren verschiedener Klassen und neuerdings die Antikörper gegen citrullinierte-cyclische Peptide (CCP), sind mit einer erhöhten Inzidenz von extraartikulären Manifestationen und aggressiveren Krankheitsverläufen assoziiert [41, 174]. Der direkte Zusammenhang zwischen dem Nachweis und evtl. sogar der Höhe von CCP-Antikörpern und dem Risiko für kardiovaskuläre Komorbidität wurde bisher nicht untersucht. Indirekt, z. B. über die EAM und die Höhe der systemischen Entzündungsaktivität (dicker Pfeil in Abbildung 11), ist die Verbindung aber bereits hergestellt worden [76, 77, 179]. Möglicherweise ist dies auf bestimmte RA-Phänotypen zurückzuführen, die mit dem „Shared-Epitope“ assoziiert sind [180]. Diese Annahme wird eindrucksvoll durch die bereits unter 1.2.2.4 genannte Untersuchung von Farragher et al. gestützt [163], bei der eine extreme Risikosteigerung (achtfach) für kardiovaskuläre Mortalität unter bestimmten RA-typischen genetischen Voraussetzungen in Kombination mit CCP-Antikörper-Positivität und Nikotinkonsum gefunden werden konnte.

In Abbildung 11 sind die bekannten, in den genannten Untersuchungen belegten Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern der Krankheitsaktivität und dem kardiovaskulären Risiko als schwarze Pfeile dargestellt. Gepunktete Linien zeigen dabei weitere mögliche Korrelationen auf, die bisher nicht ausreichend belegt oder überhaupt untersucht worden sind.

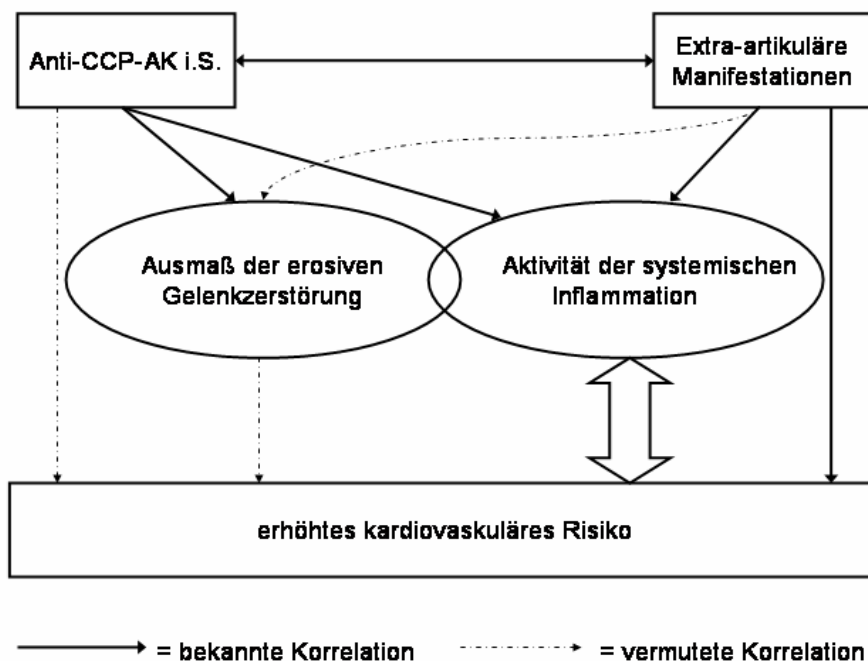


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen verschiedenen Determinanten der Krankheitsaktivität und dem Risiko für kardiovaskuläre Komorbiditäten

Gerade die sogenannten „extraartikulären Manifestationen“ (EAM) stellen also klinisch relativ einfach nachzuweisende Aktivitätsparameter dar. Klassischerweise werden unter diesem Begriff kutane „Rheumaknoten“, Sicca-Syndrome, pulmonale Beteiligung, Vaskulitiden, sekundäre Amyloidose und andere assoziierte (Auto-) Immunphänomene verstanden, wie z. B. das Felty-Syndrom oder die erhöhte Inzidenz von Lymphomen (als möglicher Ausdruck eines Verlusts der immunologischen Kontrolle) [57, 66, 181]. Auch die typischen Assoziationen mit Augenerkrankungen, wie z. B. dem okulären Sicca- oder sekundärem Sjögren-Syndrom und deren Folgen sowie der Episkleritis, Skleritis, Keratitis, Iridozyklitis oder retinaler Vaskulitis bei RA sind bekannt [67, 68, 182]. Obwohl dies bereits von mehreren Autoren gefordert wurde, gehört eine ophthalmologische Untersuchung derzeit noch nicht zum Standard der Diagnostik von Patienten mit RA [183, 184]. In den vorliegenden Studien zu den okulären Phänomenen der RA wurde in der Regel klinisch nach den o.g. Manifestationen gesucht, sinnesphysiologische und vaskuläre Untersuchungen wurden bisher nicht unternommen.

Neue Untersuchungsmethoden in der Augenheilkunde eröffnen nun erstmals Wege, mikrovaskuläre, endothelvermittelte Phänomene in vivo bei Gesunden und im Vergleich bei verschiedenen Erkrankungen darzustellen:

- Der sogenannte „Retinal Vessel Analyzer“ ermöglicht ein in vivo-Monitoring des Gefäßverhaltens an den retinalen Arterien und Venen und damit indirekt der Endothelzellfunktion [185, 186, 187, 188].
- Die dynamische Konturtonometrie (dynamic contour tonometry, DCT) ist primär ein Verfahren zur Bestimmung des intra-okulären Druckes (intra-ocular pressure, IOP), das vergleichbare Ergebnisse wie die konventionelle Aplanationstonometrie nach Goldmann liefert [189]. Mit dem Verfahren lässt sich zusätzlich durch Bestimmung der systolischen und diastolischen Druckmaxima und -minima die okulären Pulsamplitude messen (OPA), was Rückschlüsse auf die choroidale Perfusion erlaubt [187]. Ob dies gleichzeitig Aussagen über die Rigidität der Gefäßwände und so schließlich den Funktionszustand des Endothels erlaubt, ist derzeit noch spekulativ.
- Neue perimetrische Untersuchungsverfahren, wie die Frequenzverdopplungs-Perimetrie oder die sogenannte Flimmerperimetrie, zeichnen sich durch selektive Prüfung kleiner Ganglienzellpopulationen der Netzhaut aus. Ursprünglich eingesetzt, um Glaukom-bedingte Funktionsstörungen der Retina sensitiver und vor allem früher erfassen zu können, ist die Bedeutung für andere Erkrankungen, die die vaskuläre Funktion beeinträchtigen können, weitgehend unklar. Geht man davon aus, dass mit den vaskulär-nachweisbaren Folgen einer Erkrankung funktionelle Abweichungen einhergehen, ergibt sich hier ein interessantes Einsatzgebiet der innovativen Gesichtsfeld-Diagnostik. Darüberhinaus könnten diese Untersuchungen Krankheitsstadien mit visuellen Funktionsstörungen detektieren, bei denen die ursächlichen vaskulären Veränderungen noch nicht morphologisch nachweisbar sind.

1.4 Ziel der Arbeit

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist die Untersuchung von Patienten mit Rheumatoider Arthritis mithilfe der retinalen Gefäßanalyse, der dynamischen Konturtonometrie und drei perimetrischen Verfahren im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Dabei sollen die folgenden Ziele verfolgt werden:

1. Aufdecken von Störungen der Gefäßreaktion, der Pulsamplitude und der sinnesphysiologischen Funktion des visuellen Systems bei RA-Patienten.

2. Herstellen von Zusammenhängen zwischen nachweisbaren Veränderungen zu Parametern der Krankheitsaktivität und zur Krankheitsdauer und Therapie.
3. Vergleichende Untersuchung weiterer Charakteristika des visuellen Systems bei RA-Patienten.

Um die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von signifikanten Unterschieden zu erhöhen sowie die Diagnosesicherheit für das Vorliegen einer Rheumatoiden Arthritis zu verbessern, wurde als Kriterium für die Auswahl der Studienpatienten der Nachweis von Antikörpern gegen cyclische-citrullinierte Peptide gewählt. Diese eignen sich aufgrund ihrer hohen Spezifität (96%) sehr gut, um die Rheumatoide Arthritis von anderen Formen chronisch-verlaufender Polyarthritiden zu differenzieren und sind, wie bereits oben erwähnt, häufiger mit aggressiveren Krankheitsverläufen assoziiert. Dabei wird eine insgesamt höhere entzündliche Aktivität bei sogenannten „CCP-positiven“ Patienten als Ursache angenommen, wobei die Bildung der Antikörper selbst wohl nur ein, allerdings hoch-spezifisches, Epiphänomen der Pathophysiologie der RA zu sein scheint [30]. Da gerade eine hohe Entzündungsaktivität im Verdacht steht endotheliale Dysfunktion und schließlich Atherosklerose zu verursachen, soll durch dieses Auswahlkriterium die Patientengruppe mit einem hohen Risiko identifiziert werden.

Zusätzlich soll versucht werden, okulär-sinnesphysiologische Phänomene bei Rheumatoider Arthritis durch weitere Untersuchungen, wie Sehschärfenbestimmung, Farbsehtest und Gesichtsfelduntersuchungen aufzudecken. Klassische okuläre Manifestationen der Rheumatoiden Arthritis, wie z. B. Sicca-Syndrom und Entzündungen der Sklera und Kornea werden durch eine Augenuntersuchung miteinbezogen.

Das Auge, das literarisch oft als „Fenster zur Seele“ beschrieben wird, hat in der Medizinhistorie bereits häufig quasi als „Fenster zur (Patho-)Physiologie“ erhellende Einblicke gewährt. Vielleicht ist dies perspektivisch in noch stärkerem Maße für die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises möglich, als es bisher, insbesondere für die Rheumatoide Arthritis, der Fall ist. Die vorgelegte Arbeit stellt einen interdisziplinären Versuch dar, Zusammenhänge aufzudecken und neue Wege für die bessere Behandlung der Patienten mit Rheumatoider Arthritis zu erschließen.

2 Versuchsteilnehmer und Methoden

2.1 Versuchsplanung

2.1.1 Stichprobenumfangsschätzung

Für die Stichprobenumfangsschätzung wurde die Analyse der relativen retinalen Gefäßdurchmesserreaktion (siehe 2.4.2.9 „Gefäßanalyse mit dem „Retinal Vessel Analyzer“ (RVA)“, Seite 65) als primäres Studienziel definiert. Bei Untersuchung dieses als stetig angenommenen Merkmals, einem Signifikanzniveau $\alpha=5\%$, einer Power $(1-\beta)=80\%$ sowie einem zu detektierenden Unterschied von mindestens 1 Standardabweichung (SD), ergibt sich eine Stichprobengröße von mindestens 18 zu untersuchenden Paaren, jeweils bestehend aus Patient und Kontrollperson. Die Berechnungen entstanden in Übereinstimmung mit Herrn PD Dr. rer. nat. Dr. med. W. Hopfenmüller, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Hochschulmedizin Berlin.

2.1.2 Ethik-Votum

In Abstimmung mit den Studienleitern Herrn Prof. Dr. med. C. Erb, Abteilung für Augenheilkunde und Frau Dr. med. R. Alten, Abteilung für Innere Medizin, Schwerpunkt Rheumatologie der Schlosspark-Klinik, Heubnerweg 2, 14195 Berlin wurde der Prüfplan der geplanten Untersuchung der Ethik-Kommission der Charité, Hochschulmedizin Berlin zur Prüfung vorgelegt (Antrag siehe Anhang XII). Mit dem Votum vom 27.06.2007 wurde das Studienvorhaben vom Ethikausschuss 4 der Ethikkommission gebilligt (Anhang XIII).

2.1.3 Patienten- und Probandenevaluation

Die Auswahl der in Frage kommenden Patienten erfolgte durch eine Abfrage der Labordatenbank in der Schlosspark-Klinik sowie des mit der Ambulanz der rheumatologischen Abteilung kooperierenden, externen Labors (Medizinisch Diagnostische Institute). In den Datenbanken konnten 144 CCP-positive Patienten aus den vom Januar 2005 bis Mai 2007 durchgeführten Untersuchungen identifiziert werden. Nach Durchsicht vorliegender Patientenunterlagen, wie stationären Entlassungsbriefen und Ambulanz-Akten, wurden nach Anwendung der unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 100 Patienten per Anschreiben (Anhang I) kontaktiert.

2.1.4 Einschlusskriterien

In die Untersuchung eingeschlossen wurden Patienten mit bekannter Rheumatoider Arthritis, unabhängig von Krankheitsdauer und Therapie, im Alter von 18 bis 65 Lebensjahren (LJ). Die Auswahl der Patienten für die Untersuchung verwendet die Klassifikations-Kriterien des „American College of Rheumatology“ [21] für die Rheumatoide Arthritis. Weiterhin wurde das Vorhandensein von CCP-Antikörpern im Serum (s. 1.1.6.3) vorausgesetzt, um ein möglichst homogenes Patienten-Kollektiv zu identifizieren. Für die Teilnahme an der Studie wird eine unterschriebene Einverständniserklärung vorausgesetzt, die den Patienten bei Ihrem Termin in der Schlosspark-Klinik zusammen mit einer schriftlichen Aufklärung vorgelegt wurde (Anhang II).

2.1.5 Ausschlusskriterien

Um möglichst spezifische Veränderungen der Rheumatoiden Arthritis detektieren zu können, wurden Patienten mit vaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Z. n. Apoplex, Nikotinkonsum, Hyperlipidämie), Diabetes mellitus, COPD, Epilepsie (wegen der Gefahr einer Anfalls-Auslösung durch die Flickerlicht-Untersuchung, s. 2.4.2.9), Alkohol- und Drogenmissbrauch ausgeschlossen. Als Ausschlusskriterien galten weiterhin gravierende Veränderungen der Augen und der Sehfähigkeit, wie Myopie >3 Sphären, korrigierter Visus <0,8, Glaukom-Anamnese, Augeninnendruck >21 mmHg, Papillenexkavation >0,6, charakteristische bzw. gravierende Gesichtsfeldausfälle, schwere rezidivierende Uveitis, stattgehabte Augenoperationen und andere diagnostizierte pathologische Augenveränderungen. Um alterungsbedingte Augenveränderungen (z.B. Katarakt) weitgehend auszuschließen wurden nur Patienten <65. LJ eingeschlossen.

2.1.6 Kontrollgruppe

Als Einschlusskriterium galt die unterschriebene Einverständniserklärung, die zusammen mit einer schriftlichen Aufklärung vorgelegt wurde. Es galten die gleichen Ausschlusskriterien, wie für die Patientengruppe; zusätzlich durften die Probanden nicht an einer primär-entzündlichen rheumatischen Erkrankung (wie z. B. Rheumatoide Arthritis, Ankylosierende Spondylitis, Lupus Erythematodes, Vaskulitis etc.) leiden.

2.2 Patienten- und Probanden-Rekrutierung

2.2.1 Patientengruppe

Um geeignete Patienten zu identifizieren wurden die Labordatenbanken der Schlosspark-Klinik und des für die ambulant betreuten Patienten mit der Bestimmung beauftragten Labors (MDI) mit folgenden Parametern abgefragt:

- A) Positivität für CCP-Antikörper (Antikörper-Titer im Serum > Normalwert)
- B) Alter 18-65 LJ

Auf diese Weise konnten zunächst insgesamt 144 Personen identifiziert werden, davon

- 76 (52,8%) Patienten, (Alter 31-65 LJ) in der Vergangenheit stationär behandelt, und
- 65 (45,1%) Patienten, (Alter 21-65 LJ) bisher ausschließlich ambulant betreut sowie
- 3 (2,1%) ambulant betreute Patienten, deren Personendaten keiner Akte oder einem Fall in der Klinik-Datenbank zuzuordnen waren (alle weiteren Daten unbekannt) sowie
- 1 (0,7%) Patientin verstorben.

Die gefundenen Fälle wurden daraufhin mit der Datenbank des Krankenhaus-Information-Systems und den Ambulanz-Akten der rheumatologischen Fachambulanz abgeglichen. Dabei wurde, wenn vorhanden, nach folgenden Parametern weiter ausgeschlossen:

- A) gesicherte Diagnose andere als RA (seropositiv oder -negativ),
- B) dokumentierte Komorbidität aus dem Bereich der o.g. Ausschlusskriterien oder

C) dokumentierte Medikation mit Antihypertensiva, Antidiabetika/Insulin, Antikonvulsiva, Bronchodilatoren und Augentropfen zur Glaukomtherapie.

Insgesamt mussten nach Prüfung dieser Kriterien 40 (27,8%) Patienten ausgeschlossen werden.

Im Einzelnen wurden ausgeschlossen:

A) 4 Patienten (2,8%): Diagnose andere als RA,

B) 36 Patienten (25%): Komorbidität, davon:

- 24 (16,7%) mit bekanntem arteriellen Hypertonus (Alter 51-65 LJ.)
- 5 (3,4%) mit COPD (Alter 60-65 LJ.)
- sowie 7 (4,9%) wegen sonstiger Komorbiditäten.

Bei weiteren 6 (4,2%) Patienten waren keine eindeutigen Informationen diesbezüglich vorhanden und bei 14 (9,7%) Patienten bestanden begründete Verdachtsmomente für das Vorliegen weiterer Ausschlusskriterien (z. B. rheumato-logische Verdachts-Diagnose andere als Rheumatoide Arthritis, V.a. Vorliegen von relevanten Komorbiditäten ohne eindeutige Dokumentation). Es wurden insgesamt 100 (69,44%) Patienten per Anschreiben (Anhang I) kontaktiert und um telefonische Terminvereinbarung gebeten. 4 Anschreiben konnten wegen Nichtauffindbarkeit der Adressaten nicht zugestellt werden.

Über einen Zeitraum von ca. 12 Wochen nahmen 36 Patienten über eine ausschließlich für diese Anrufe eingerichte-te Mobilfunk-Hotline telefonischen Kontakt auf, um einen Untersuchungstermin in der Schlosspark-Klinik zu ver-einbaren. Bei telefonischer Kontaktaufnahme durch die Probanden wurde ein Telefonprotokoll geführt, um das Vor-liegen bisher unbekannter Ausschlusskriterien zu überprüfen (Anhang III). 7 Patienten konnten wegen vorliegender Komorbiditäten nicht eingeschlossen werden; es wurde kein Termin vereinbart (Komorbiditäten: 3 arterielle Hyper-tonie; 3 Raucher; 1 Z. n. Augen-Operation). Weitere 4 Patienten mussten nach Terminvereinbarung während der Untersuchung wegen bisher unbekannter Komorbiditäten und aus anderen Gründen ausgeschlossen werden (1 arte-rielle Hypertonie; 1 V.a. Glaukom in Gesichtsfeld- und Fundusuntersuchung; 1 M. Sudeck, der als vaskuläre Ko-morbidität gewertet wurde; 1 „Lost to Follow-Up“, d.h. die Patientin ging während der Wartezeit zwischen den Untersuchungen und meldete sich daraufhin weder auf telefonische, noch postalische Kontaktaufnahme zurück). Insgesamt wurden 25 Patienten untersucht und in die Patientengruppe eingeschlossen (m:w 22:3, Alter 34 - 63 LJ, Durchschnittsalter \pm Standardabweichung = $50 \pm 7,55$).

2.2.2 Kontrollgruppe

Durch öffentliche Aushänge in der Schlosspark-Klinik und Ausgabe von Informationsbroschüren (Anhang I) an Interessierte konnte unter dem Personal der Schlosspark-Klinik sowie über „Mundpropaganda“ bei deren Angehöri-gen und Bekannten eine Gruppe (N= 49) möglicher Kontrollpersonen für die Teilnahme gewonnen werden. Es wur-den nach Alter und Geschlecht passende Studienpartner für die bereits eingeschlossenen Patienten identifiziert und schließlich insgesamt 27 Personen zur Untersuchung eingeladen. 5 Probanden konnten wegen Vorliegen von Aus-schlusskriterien nicht eingeschlossen werden, insbesondere wegen vorher unbekannter Augenpathologien (2 V.a. Glaukom; 1 Katarakt; 1 Protanopie; 1 Lost to Follow-Up).

Die Kontrollgruppe, bestehend aus 22 gesunden Probanden unterscheidet sich von der Patientengruppe bzgl. der Geschlechterverteilung und des Alters nur gering (m:w 20:2; Alter 27 - 60 LJ; Durchschnittsalter \pm Standardabweichung = $48,8 \pm 8,46$).

2.3 Versuchsablauf

Zu Beginn wurde die Aufklärung der Versuchsteilnehmer (Patienten und Probanden) in einem mehrstufigen Verfahren durchgeführt, an dessen Ende die schriftliche Dokumentation des Einverständnisses der Versuchsteilnehmer mit den Versuchsinhalten stand:

- Die wesentlichen Versuchsinhalte, -ziele und -verantwortlichen waren inhaltlicher Bestandteil des Einladungsschreibens und der Info-Aushänge und -Broschüren, die an die Versuchsteilnehmer geschickt bzw. ausgegeben wurden (Anhang I).
- Während der telefonischen Terminvereinbarung wurden die Versuchsteilnehmer über die Untersuchungsmethoden sowie Versuchsablauf und -dauer weiterführend aufgeklärt. Dabei wurde insbesondere darauf Wert gelegt, bereits vor Terminvereinbarung über die geplante medikamentöse Mydriasis und deren Folgen für den Visus, die Blendungsempfindlichkeit und die Verkehrstauglichkeit aufzuklären.
- Nachdem die Fragen der Versuchsteilnehmer bereits am Telefon oder spätestens zu Beginn des Untersuchungstermins beantwortet worden waren und der ausgefüllte Anamnesebogen (Anhang IV) zur Prüfung der unter 2.1.5 genannten Ausschlusskriterien vorlag, wurde das Einverständnis der Versuchsteilnehmer schriftlich fixiert (Anhang II). Die Versuchsteilnehmer wurden schließlich erneut darauf aufmerksam gemacht, dass das Einverständnis jederzeit ohne Nennung von Gründen und folgenlos zurückgezogen und die Untersuchung abgebrochen werden kann.

Der eigentliche Versuchsablauf gliederte sich in vier Abschnitte:

1. Durchführung der funktionellen ophthalmologischen Untersuchung, incl. Visus-, Gesichtsfeld-, Farbsinn- und Tränensekretionsprüfung sowie Erhebung weiterer Parameter (Blutdruck, Pulsfrequenz, Nikotin- und Medikamentenanamnese)
2. Nach Pupillendilatation des zu untersuchenden Auges mit Tropicamid Augentropfen Durchführung der Screening-Untersuchung beider Augen durch Frau Katja Göbel, Fachärztin für Augenheilkunde und Melanie Heinke, Assistenzärztin an der Augenabteilung der Schlosspark-Klinik, inklusive Spaltlampenuntersuchung mit Beurteilung der äußeren Augenabschnitte, der vorderen und hinteren Augenkammer, der Funduskopie und der statischen Augeninnendruckmessung mit dem Aplanationstonometer nach Goldmann sowie der dynamischen Konturtonometrie (Pascal®)
3. Durchführung der Gefäßanalyse mit dem „Retinal Vessel Analyzer“ (RVA)
4. Rheumatologische Anamneseerhebung, Gelenk-Untersuchung und Blutentnahme zur Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (nur Patientengruppe)

2.4 Untersuchungsmethoden

2.4.1 Anatomische und physiologische Grundlagen der Augenuntersuchungen

Das Auge stellt einen komplexen optischen Apparat dar, dessen zentrale anatomische und funktionelle Struktur die Retina (Netzhaut) ist. Sie beinhaltet die Photorezeptoren, hoch spezialisierte, photosensitive Sinneszellen, die Licht in elektrische, neuronale Impulse umwandeln und über ein komplexes neuronales Zellsystem an das zentrale Nervensystem weiterleiten. Dabei kann die Retina selbst als Teil des Gehirns betrachtet werden, der über den 2. Hirnnerven (Nervus Opticus) direkte Verbindungen zum Zwischenhirn hat. Die weiteren okulären Strukturen dienen einerseits dem Schutz und der Versorgung der Sinneszellen und sorgen weiterhin für eine scharfe Abbildung der Außenwelt auf der Retina.

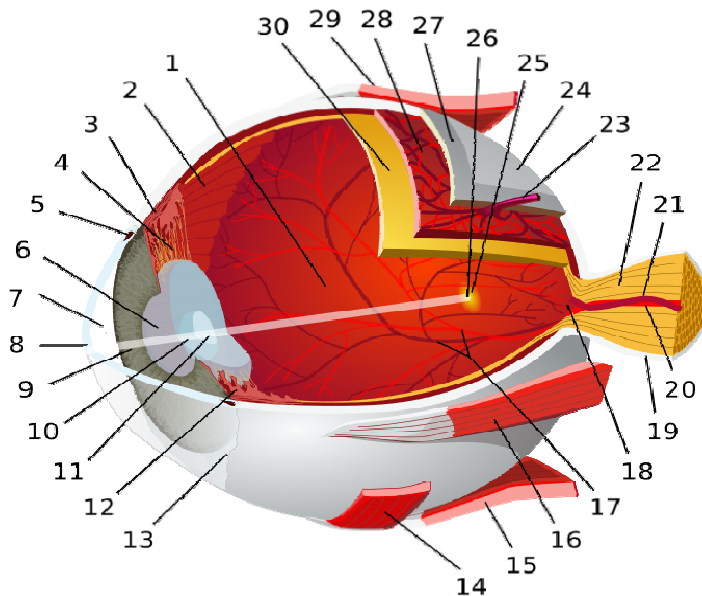


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Anatomie des Augapfels (Bulbus oculi) [190]

1: Hinterkammer, 2: Ora Serrata, 3: Zilliarkörper, 4: Zonulafasern, 5: Schlemm'scher Kanal, 6: Pupille, 7: Vorderkammer, 8: Kornea, 9: Iris, 10: Linsenkapsel, 11: Linsenkern, 12: Ziliarlörperfortsätze, 13: Konjunktiva (Bindehaut), 14: *M. obliquus inf.*, 15: *M. rectus inf.*, 16: *M. rectus med.*, 17: Retinale Arterien und Venen, 18: Sehnervenkopf (Papille, Blinder Fleck), 19: Dura Mater, 20: Zentralarterie, 21: Zentralvene, 22: Sehnerv, 23: *V. vorticiosa*, 24: *Lamina episcleralis*, 25: Macula, 26: Fovea centralis (Gelber Fleck), 27: Sklera (Lederhaut), 28: *Choroidea* (Aderhaut), 29: *M. rectus sup.*, 30: Retina (Netzhaut).

2.4.1.1 Retinales und choroidales Gefäßsystem

Durch die hohe Stoffwechselaktivität der retinalen Sinneszellen hat die Netzhaut den im Vergleich zu anderen Organen höchsten Sauerstoffverbrauch pro Gewebeeinheit. Die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie der Abtransport von Stoffwechselendprodukten über die Blutzirkulation ist daher von großer Bedeutung für die Funk-

tion des Sehens. Schon kurze Unterbrechungen der Blutversorgung können zu (reversibler) Erblindung führen („Amaurosis fugax“). Zwei separate Gefäßkreisläufe sichern den besonders hohen Sauerstoffbedarf der Netzhaut:

1. Retinale Gefäße versorgen die inneren zwei Drittel der Netzhaut (Abbildung 12), während
2. die Gefäße der Choroidea (Aderhaut) das retinale Pigmentepithel und das äußere Drittel der Photorezeptorschicht per diffusionem versorgen.

Die inneren Netzhautanteile werden von der Arteria centralis retinae (Zentralarterie) versorgt, die sich in eine obere und eine untere Retinalarterie, mit je einem temporalen und einem nasalen Ast teilt. Die Gefäße haben einen Durchmesser von ca. 125 μm und liegen in der Nervenfaserschicht der Netzhaut. Parallel zu den Arterien verlaufen die korrespondierenden Venen, deren Kaliber physiologischerweise im Verhältnis ca. ein Drittel weiter sind, als die der Arterien. Die Versorgung der inneren Netzhautschichten erfolgt über drei kapilläre Plexus: Der radiäre, peripapilläre Plexus versorgt die oberflächliche Nervenfaserschicht. Der mittlere und der tiefe kapilläre Plexus versorgen die tiefer liegenden Schichten der Netzhaut bis zur inneren plexiformen Schicht. Die retinalen Kapillaren haben einen Durchmesser zwischen 3 und 6 μm und bilden mit ihrer ungefensterten Endothelzellschicht die Blut-Retina-Schranke.

Das choroidale Gefäßsystem wird aus der A. ophthalmica über 15 bis 20 Zilliararterien gespeist und versorgt die äußeren Schichten der Netzhaut durch Diffusion entlang des retinalen Pigmentepithels. Die sogenannte Choriokapillaris ist ein feines Kapillarsystem aus Endarterien, das sich der inneren Grenzfläche des retinalen Pigmentepithels anlegt. Die Kapillaren haben ein weites Lumen (20 - 30 μm) und besitzen ein gefenstertes Endothel, durch das selbst makromolekulare Proteine ausgetauscht werden können.

2.4.1.2 Photorezeptoren

Die Retina ist ein komplexes neuronales Netzwerk, bestehend aus etwa 120 Millionen Stäbchen und 6 Millionen Zapfen (den Photorezeptoren, die das 1. Neuron der Reizverarbeitung darstellen) und Nervenzellen, die mit diesen verschaltet sind. Die Zapfen sind für das Erkennen von Farben und Hell-Dunkelwerten an Gegenständen bei Tageslicht verantwortlich, ihre höchste Rezeptordichte liegt in der Mitte der Fovea centralis. Die Stäbchen kommen dagegen vor allem in der peripheren Netzhaut vor und arbeiten am besten bei schlechteren Lichtbedingungen, wie zum Beispiel Sternenlicht. Man bezeichnet das Sehen bei Tageslicht (Leuchtdichte von über 3-30 cd/m^2), also die Funktion der Zapfen in der Fovea centralis, als „photopisches“ Sehen, während „skotopisches“ Sehen das Nachtsehen beschreibt (ca. $3 \cdot 10^{-6}$ cd/m^2 bis ca. 0,003-0,03 cd/m^2). Skotopisch sieht man nur verschiedene Helligkeitsstufen, jedoch keine Farben, die dafür verantwortlichen Stäbchen haben ihr Empfindlichkeitsmaximum bei ca. 500 nm. „Mesopisches“ Sehen bezeichnet die Wahrnehmung bei Dämmerlicht (von ca. 0,003-0,03 cd/m^2 bis ca. 3-30 cd/m^2).

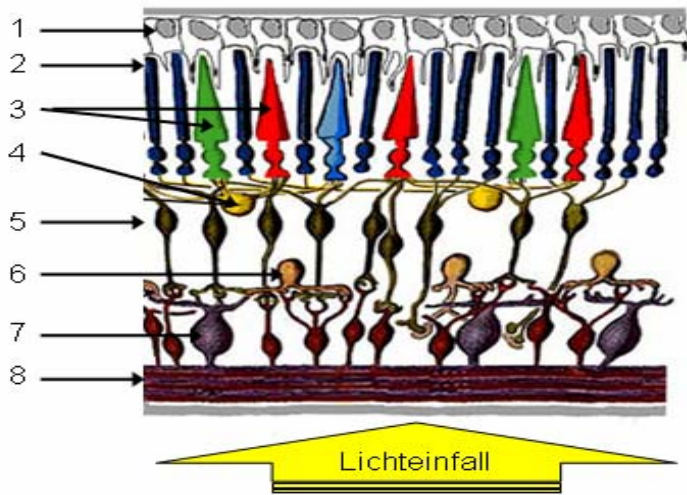


Abbildung 13: Retinales Neuronensystem [191]

1: Pigmentepithel, 2: Stäbchen, 3: Zapfen, 4: Horizontalzellen, 5: Bipolarzellen, 6: Amakrine Zellen, 7: Ganglienzellen, 8: Sehnervenfaserschicht.

Es werden drei verschiedene Zapfensysteme in der Retina unterschieden. Das Empfindlichkeitsmaximum für die Rot-Zapfen liegt bei 550-570 nm, das für die Grün-Zapfen bei etwa 520-540 nm und das für die Blau-Zapfen bei 415-425 nm. Durch die unterschiedliche Verteilung der Zapfentypen auf der Retina (Verhältnis R:G:B 55:33:12) entstehen Zonen mit unterschiedlichem Farbunterscheidungsvermögen (Abbildung 14). Rot- und Grün-Zapfen besitzen die höchste Dichte in der Fovea centralis und nehmen in der Peripherie an Häufigkeit ab. Die Blau-Zapfen sind mit etwa 2-3% aller Zapfen in der Fovea centralis vertreten, erreichen mit 15-20% einen Häufigkeitsgipfel bei 1,5° Exzentrizität und werden in der Perifovea auf 11-13% reduziert. In der Fovea herrscht eine 100%ige Rot-, Grün-Wahrnehmung, während bei einer 6° Exzentrizität die Wahrnehmung der Wellenlängen des blauen Lichts um etwa 250% ansteigt und die Rot-Grün-Anteile auf 30% abfallen [191].

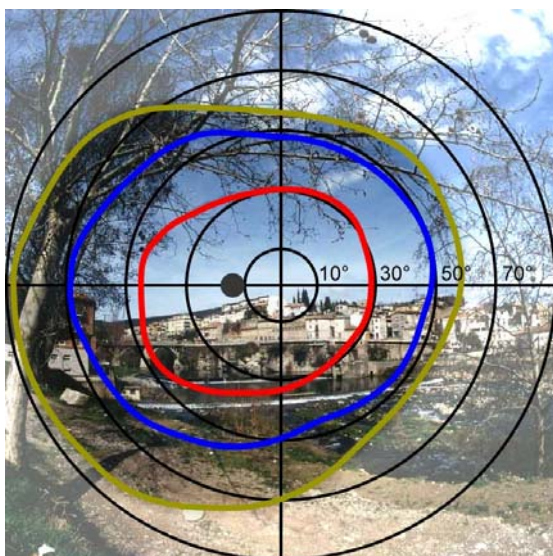


Abbildung 14: Gesichtsfeld und Farbwahrnehmungs-Isopteren des linken Auges [192]

Der Bereich innerhalb der roten Linie ist Rot-Grün-sensibel, innerhalb der blauen Linie wird überwiegend nur noch blaues Licht wahrgenommen. Die gelbe Markierung beschreibt den Umfang des gesamten Wahrnehmungsbereichs des linken Auges, das Gesichtsfeld, wobei in der Peripherie kaum noch Farben wahrgenommen werden. Der schwarze Punkt kennzeichnet die Lokalisation des „Blinden Flecks“, der Austrittsstelle der Sehnervenfasern aus der Retina, an der keine Photorezeptoren zur Reizverarbeitung vorhanden sind.

2.4.1.3 Reizverarbeitung

Durch den optisch-brechenden Apparat des Auges (Hornhaut, Linse, Glaskörper) entsteht auf der Retina ein verkleinertes, horizontal und vertikal gespiegeltes Bild des durch die Pupille einfallenden Umgebungslichts. Die visuelle Reizverarbeitung und -weiterleitung erfolgt über insgesamt 4 Neurone. Der Transduktionsprozess des Sehens wird durch Lichtquantenabsorption in den Sehfärbstoffen eingeleitet, die in den Außensegmenten der Photorezeptoren (1. Neuron) liegen. Das 11-cis-Isomer des Rhodopsins wird in die all-trans-Form zu Metarhodopsin umgewandelt. Dieser Vorgang löst eine Signaltransduktionskaskade aus, die letztlich zur Hyperpolarisation der Rezeptorzelle führt. Ein elektrischer Impuls entsteht, der vom Axon der Photorezeptorzelle weitergeleitet wird. Nach der ersten Verarbeitung in den Bipolar- und Amakrinzellen (2. Neuron) und den Ganglienzellen (3. Neuron) der Netzhaut laufen die Impulse in Form von Aktionspotentialen über den Nervus und Tractus opticus in das 6-schichtige Corpus geniculatum laterale (Sitz des 4. Neurons). Die von dort ausgehende Sehstrahlung verläuft durch den Temporallappen zu den Nervenzellen der primären Sehrinde (Area striata der okzipitalen Großhirnrinde). Hier finden die Objekterkennung, das Farbsehen, das Bewegungssehen, die Raumwahrnehmung und das stereoskopische Tiefsehen statt. Weitere Verbindungen bestehen zu den extrastriären visuellen Hirnrindengebieten [191].

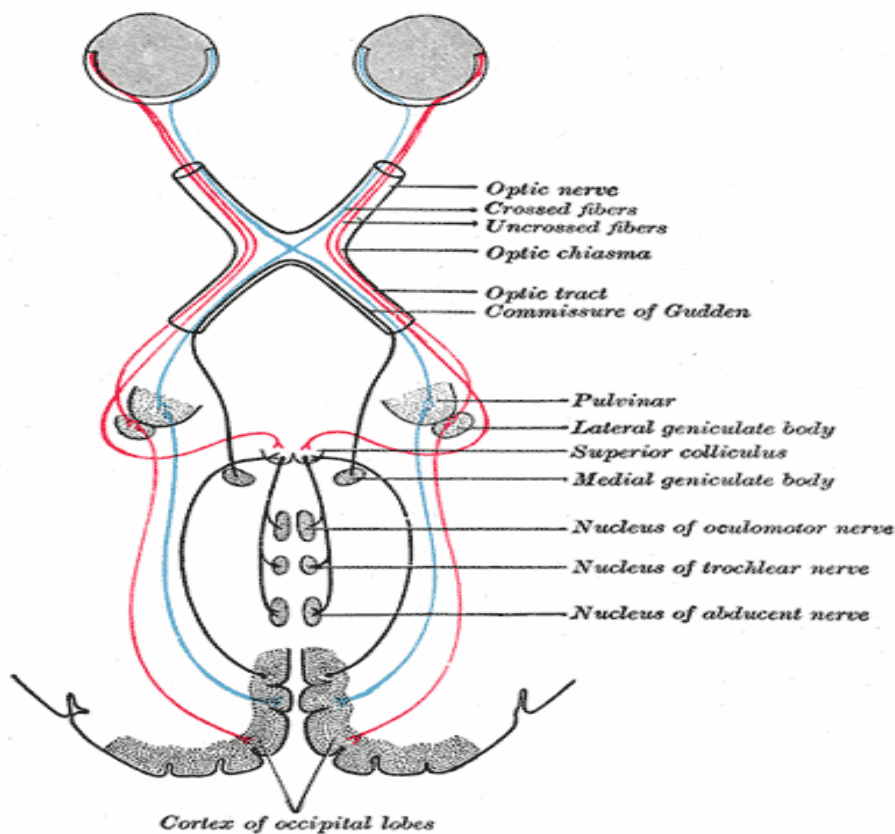


Abbildung 15: Sehbahn und Verschaltung mit Augenmuskelnkernen [193]

Die Verarbeitung der visuellen Information der Photorezeptoren ist in zwei parallelen Systemen angelegt, die anatomisch getrennt durch die gesamte Sehbahn verlaufen. Information zur Form und Farbe von Objekten wird im P-System verarbeitet (parvozelluläres System, genannt nach den kleinzelligen Neuronen dieses Systems im Thalamus). Das M-System (magnozelluläres System, nach großzelligen Thalamusneuronen) verarbeitet Orts- und Bewegungsinformationen, ist aber farbenblind. Die beiden Systeme haben ihren Ursprung in zwei Populationen von Ganglienzellen (M- und P- oder alpha- und beta-Ganglienzellen) deren Axone den Sehnerven bilden und die das 3. Neuron der Sehbahn repräsentieren.

P-Ganglienzellen zeigen die höchste Dichte in der Fovea und stellen mehr als drei Viertel aller Ganglienzellen. Sie sind mit unterschiedlichen Zapfentypen verknüpft und projizieren über dünne, langsam leitende Axone fast ausschließlich zu den parvozellulären Schichten des Corpus geniculatum laterale. Die rezeptiven Felder der P-Ganglienzellen sind im Vergleich zum M(magnozellulären)-System kleiner, haben eine höhere räumliche und geringere zeitliche Auflösung und arbeiten farbselektiv [194].

M-Ganglienzellen haben im Gegensatz dazu an jeder Stelle der Netzhaut ein weiteres Dendritennetz als P-Ganglienzellen. Sie arbeiten nicht farbselektiv und zeichnen sich durch eine niedrige räumliche und eine hohe zeitliche Auflösung aus. Bei ihren rezeptiven Feldern ist es entscheidend, von welcher Seite ein Lichtsignal in das ON-Zentrum geführt wird: Sie sind richtungsselektiv - die Grundlage des Bewegungssehens. Über dicke Axone leiten sie die Informationen mit hoher Geschwindigkeit (30-40 m/s) weiter. Das magnozelluläre System dient als eine Art „Warnsystem“ und lenkt die Aufmerksamkeit auf einen bestimmten Ort im Gesichtsfeld [194].

Die restlichen 10% sind koniozelluläre Gammazellen, eine heterogene Zellgruppe mit kleinen Somata und großen Dendritenbäumen. Sie sind direkt mit den Blau-Zapfen gekoppelt und stellen vermutlich ein eigenständiges Ganglienzellsystem dar [194].

Das vierte Neuron liegt nicht mehr in der Netzhaut. Es reicht vom Corpus geniculatum laterale bis zum visuellen Kortex. In der Area 17 der Großhirnrinde sind verschiedene Wahrnehmungsqualitäten innerhalb des magno- und parvozellulären Systems unterschiedlich gewichtet. Im Bereich des Parietallappens wird der magnozelluläre Bereich mit hoher zeitlicher Auflösung verfolgt, während im inferotemporalen Bereich die Interpretation des parvozellulären Pfades erfolgt.

2.4.1.4 Das Gesichtsfeld

Nach der Deutschen ophthalmologischen Gesellschaft wird das Gesichtsfeld definiert als:

„...die Summe aller visuellen Sinneseindrücke, die von einer Person bei unbewegtem Auge wahrgenommen werden können.“ [195]

Man unterscheidet hierbei das zentrale (30°) und das periphere Gesichtsfeld, welches sich nach temporal bis ca. 100°, nach nasal und oben jeweils bis ca. 60° sowie nach unten bis ca. 70° erstreckt. Blicken beide Augen ruhig geradeaus auf einen Punkt, wird ein größerer Abschnitt der Umwelt wahrgenommen, das sogenannte binokulare, beidäugige Gesichtsfeld. In diesem gibt es einen großen zentralen Bereich, der von beiden Augen gleichzeitig gesehen wird. Diese Überschneidung der beiden Augen beträgt etwa 120°. Nur in diesem Bereich ist die Tiefenwahrnehmung (Stereopsie) möglich. Der rechte Außenbereich wird nur vom rechten, der linke Außenbereich nur vom

linken Auge gesehen. Ein intaktes Gesichtsfeld ist für unsere Orientierungsfähigkeit in unserer räumlichen und bewegten Umwelt unentbehrlich [196].

Wie bereits oben beschrieben, sind die verschiedenen Photorezeptoren und die das rezeptive Feld verarbeitenden Nervenzellen in einer charakteristischen Verteilung auf der Retina angeordnet. Die Aufzeichnung der örtlichen Licht- bzw. Farbsensibilität der Retina führt daher zur Bildung sogenannter Isopteren-Linien (Abbildung 14), die Bereiche höherer Sensibilität von weniger empfindlichen Gesichtsfeldabschnitten voneinander abgrenzen.

Ausfälle eines Teiles des Gesichtsfeldes werden Skotome genannt. Man unterscheidet negative und positive Skotome. Ursache für negative Skotome können Erkrankungen der Netzhaut, des Sehnervens oder der weiterführenden Sehbahn im Gehirn sein und sind aus diesem Grund von besonderer diagnostischer Bedeutung in der Augenheilkunde sowie in der Neurologie. Positive Skotome entstehen durch Trübungen im optischen System, z. B. Narben auf der Hornhaut oder Glaskörpertrübungen. Ein Beispiel für ein physiologisches (negatives) Skotom stellt der Blinde Fleck im monokularen Gesichtsfeld jedes Auges dar, der durch die Austrittsstelle des Sehnervs aus der Retina, der Papille entsteht. Hier liegen keine Photorezeptoren [196].

Vom Gesichtsfeld abzugrenzen ist das Blickfeld. Dieses ist der Bereich, den der Mensch bei ruhig gestelltem Kopf und Körper mit maximaler Augenbewegung überblicken kann. Das Blickfeld beträgt beim binokularen Sehen ca. 240° und ist daher viel größer als das Gesichtsfeld [196].

2.4.1.5 Farbwahrnehmung

Die Farbempfindung entspricht der Verteilung der Wellenlängen des eintreffenden Lichtes. Es werden selbstleuchtende Lichtquellen und Licht, welches von Oberflächen reflektiert wird, unterschieden. Über Rezeptoren der Retina wird die Farbempfindung vermittelt, wobei mit drei wellenlängenspezifischen Lichtrezeptoren das natürliche Wellenlängenmuster nur grob erfasst werden kann. Dabei kommt es zu dem Phänomen der Metamerie, wobei physikalisch unterschiedliche Wellenlängenmuster den gleichen Farbeindruck hinterlassen können. So können zwei Farbreize, die unterschiedliche Spektren haben, farblich identisch wahrgenommen werden, wenn sie die gleiche neuronale Reizantwort auslösen. Auf der anderen Seite können spektrometrisch sehr ähnliche Farbnuancen durch die komplexe neuronale Verarbeitung deutlich unterschieden werden, die besonders von drei Faktoren abhängt:

1. **Farbton:** Der Farbton wird durch die spektrale Zusammensetzung eines chromatischen Reizes bestimmt. Die Farbtöne bilden einen Farbkreis, der bei Rot beginnend über Orange, Gelb, Grün, Blau, Violett, Purpur wieder zu Rot führt.
2. **Sättigung:** Durch den Begriff der Sättigung wird der Grad der Buntheit der Farbe im Vergleich zu gleich hellem Unbunt (weiß) beschrieben. Je reiner eine Farbe eine Spektralfarbe darstellt, desto gesättigter erscheint sie, was bedeutet, dass die Schwarz- bzw. Weißanteile sehr gering sind. Farbton und Sättigung bestimmen die Farbart.
3. **Helligkeit:** Die Helligkeit einer Farbe ist von physikalischen Größen abhängig. Sie lässt sich in circa 500 Schritte aufteilen und ist dafür verantwortlich, dass eine Farbart heller oder dunkler erscheint. Durch Multiplikation der Qualitäten Farbton, Sättigung und Helligkeit entstehen beim Farbsehen mehrere Millionen Unterscheidungsmöglichkeiten [196].

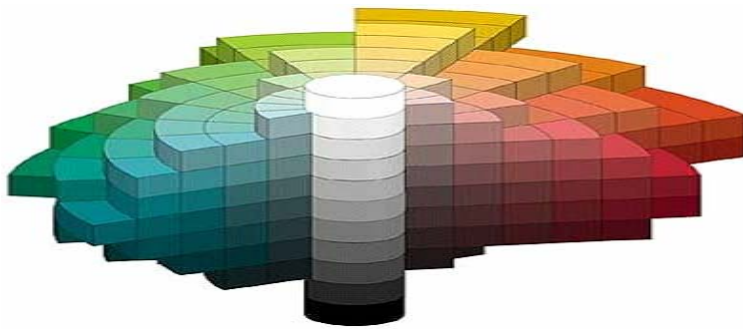


Abbildung 16: Ausschnitt aus dem Farbenraum nach Munsell [197]

Farbton (Bunton) = Winkellage im Farbkreis, Helligkeit = Höhenlage, Sättigung (Buntheit) = Abstand von der Grauchse

2.4.1.6 Kontrastwahrnehmung

Visuelle Kontraste können gleichzeitig als sogenannte Simultankontraste oder in zeitlicher Folge als Sukzessivkontraste entstehen. Von diesen physiologischen, funktionellen Kontrastphänomenen ist der Begriff des photometrischen oder physikalischen Kontrasts zu unterscheiden. Hierunter versteht man den relativen Leuchtdichteunterschied zwischen zwei angrenzenden Objektbereichen.

Der Simultankontrast bezeichnet dagegen die räumliche Kontrastverstärkung (eine Wechselwirkung zwischen benachbarten Netzhautbereichen), die benachbarte Flächen verschiedener Leuchtdichte (L) beim ersten Blick (=simultan) erfahren. Unter Sukzessivkontrasten versteht man die durch zeitliche Änderung der Lichtstärke wahrgenommenen Kontrastphänomene in Form von Nacheffekten bzw. -bildern.

Bei den Simultankontrasten werden in der Ophthalmologie zwei wesentliche Formen unterschieden:

Im Falle eines dunkleren Objektes auf einem hellen Hintergrund (z. B. einem schwarzen Schriftzeichen auf weißem Papier) spricht man vom sogenannten photometrischen oder Weber'schen-Kontrast. Dieser wird durch den folgenden Bruch ausgedrückt:

$$\text{photometrischer Kontrast} = \frac{L_{\text{Hintergrund}} - L_{\text{Objekt}}}{L_{\text{Hintergrund}}}$$

Für Objekte mit periodisch abwechselnden hellen und dunklen Bildanteilen, wie z. B. bei Gittermustern mit Sinuscharakteristik, wird die Kontrastdefinition nach Michelson angewendet. Dieser auch Modulation genannte Michelson-Kontrast misst das Verhältnis zwischen der Spreizung und der Summe der beiden Leuchtdichten:

$$\text{Modulation} = \frac{L_{\text{max}} - L_{\text{min}}}{L_{\text{max}} + L_{\text{min}}}$$

Der Kontrast kann Werte zwischen null und eins annehmen, wobei eine geringe Leuchtdichtedifferenz zwischen Bild und Hintergrund Kontrastwerte um null bedeutet, während der Wert eins den maximalen Leuchtdichteunterschied definiert [198].

Die Kontrastempfindlichkeit ist definiert durch den minimalen Kontrast, der erforderlich ist, um bestimmte Muster, Objekte und Flächen von einer uniformen Umgebung zu unterscheiden. Sie ergibt sich aus dem Kehrwert des Kontrastes: Je niedriger der kleinste wahrgenommene Kontrast ist, desto höher ist die Kontrastempfindlichkeit. Die Kontrastempfindlichkeit ist stark von den jeweiligen Lichtverhältnissen abhängig und wird wesentlich von der Leuchtdichte des Hintergrundes bestimmt. Ein gedruckter Text kann z. B. nur bei adäquater Beleuchtung gelesen werden, obwohl der physikalische Kontrast der Buchstaben bei jeder Beleuchtungsstufe gleich bleibt. Bei Leuchtdichte des Hintergrundes zwischen 3-3000 cd/m² ist die Kontrastempfindlichkeit optimal [198].

- Bei einem Leuchtdichteniveau unterhalb von 0,01 cd/m² werden Wahrnehmungen nur in skotopischer Sichtweise vermittelt und ausschließlich Grautöne erkannt.
- Liegt die Leuchtdichte zwischen 0,01-10 cd/m², können feine Strukturen und grobe Farbunterschiede erkannt werden. Stäbchen und Zapfen arbeiten in diesem mesopischen Bereich parallel.
- Bei Leuchtdichtewerten ab 10 cd/m² ist die Auflösung feinsten Details und Farbnuancen durch das photopische Sehen möglich.

2.4.1.7 Tränenapparat und Tränensekretion

Der Tränenfilm des menschlichen Auges dient dem Schutz des Hornhaut- und Bindehautepithels und der Bildung einer optisch-glatten Oberfläche. Er besteht aus drei Schichten, die in den verschiedenen Organen des sogenannten Tränenapparates (Apparatus lacrimalis) gebildet werden (Abbildung 17).

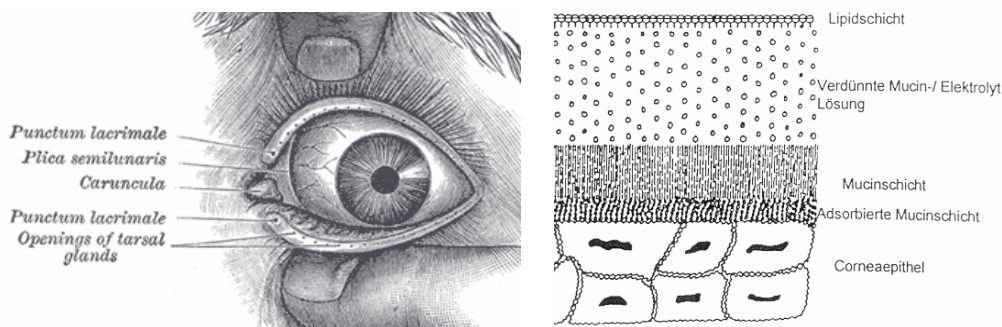


Abbildung 17: Von außen sichtbare Anteile des Tränenapparates (li.) und mikroskopischer Aufbau des Tränenfilms (re.) [193]

Die Tränendrüse (*Glandulae lacrimalis*) ist eine ca. haselnussgroße tubulo-azinöse Drüse, die in der *Fossa glandulae lacrimalis* der knöchernen Orbita eingebettet ist. Sie bildet die wässrige, mittlere Phase des Tränenfilms), die mit einer Dicke von 8 bis 10 µm ca. 98% seines Volumens ausmacht. Tränenflüssigkeit verdunstet oder sammelt sich im sogenannten Tränensee an der Unterlidkante und wird über Tränenpünktchen, Tränenkanälchen und den Tränensack schließlich durch den Tränennasengang in die untere Nasenmuschel drainiert.

Die innere Mucinschicht wird durch Becherzellen und akzessorische Tränendrüsen gebildet, die an der Innenseite der Lider lokalisiert sind. Sie ist ca. 0,8 µm dick und liegt dem Hornhaut- und Bindehautepithel direkt auf, mit welchem sie über Glykokalix und Mikrovilli verbunden ist. Sie sorgt für eine bessere Haftung der wässrigen Phase auf der Augapfeloberfläche.

Die äußere Lipidschicht wird von den Meibom- und Zeis-Talgdrüsen gebildet, die ebenfalls den Lidern von innen anliegen und unter der lidseitigen Bindehaut, bzw. an der Lidkante Ausführungsgänge besitzen. Sie erhöht die Oberflächenspannung und sorgt für eine geringere Verdunstung der Tränenflüssigkeit und schützt somit die Hornhaut vor dem Austrocknen [199].

2.4.2 Augenuntersuchungen

2.4.2.1 Dokumentation der Untersuchungsergebnisse und Prüfung ophthalmologischer Ausschlusskriterien

Alle Ergebnisse der nachfolgend genannten Untersuchungen des Sehvermögens und der Augen aller Probanden sowie die Anamnese- und Krankheitsaktivitätsdaten der Patientengruppe wurden auf einem Dokumentationsbogen festgehalten (Anhang IV). Unter dem Begriff Sehvermögen wird die Gesamtleistung des Sehorgans zusammengefasst, darunter die Sehschärfe, das Farb- und das Dämmerungssehen sowie das Ausmaß des Gesichtsfelds. Probanden wurde von der Studie ausgeschlossen, wenn eine Refraktion $\geq \pm 3$ dpt vorlag, der korrigierte Visus beidseits schlechter als 0,8 war, ein Augeninnendruck > 21 mmHg gemessen wurde, das C/D-Verhältnis (Cup/Disc-Ratio, Papillenexkavation) größer als 0,6 geschätzt wurde oder wenn pathologische Augenveränderungen diagnostiziert wurden, die die Ergebnisse hätten beeinflussen können, wie z. B. ein Katarakt oder eine Makuladegeneration.

2.4.2.2 Ermittlung der Sehschärfe

Die Bestimmung der Sehschärfe (Visus) stellt eine Funktionsprüfung dar. Bestimmt wird das Auflösungsvermögen der Stelle des schärfsten Sehens, der Makula in der Netzhautmitte. Unter Auflösungsvermögen wiederum versteht man die Fähigkeit, zwei Punkte als getrennte Punkte wahrzunehmen. Dazu muss zwischen zwei gereizten Sinneszellen eine Ungereizte liegen. Der kleinste Abstand der – bedingt durch die Größe der ungereizten Sinneszelle – erkannt werden kann, liegt bei einer Bogenminute bzw. Winkelminute (entsprechend $1/60$ Winkelgrad). Dieses Auflösungsvermögen wird als anguläre Sehschärfe (Visus) 1,0 bezeichnet (100%). Es handelt sich um eine willkürliche Festlegung. Zur Prüfung der Sehschärfe werden Sehzeichen, sog. Optotypen benutzt, die bei einer Sehschärfe von 1,0 eine Strichstärke von genau einer Bogenminute aufweisen. Das Sehzeichen selbst hat dabei in der Regel eine Größe von 5 Bogenminuten, sodass das Verhältnis von Sehzeichengröße zu Strichstärke 5:1 beträgt. Gebräuchliche Sehzeichen sind Landoltringe, E-Haken, Kinderbilder, Zahlen und Buchstaben (Abbildung 18).

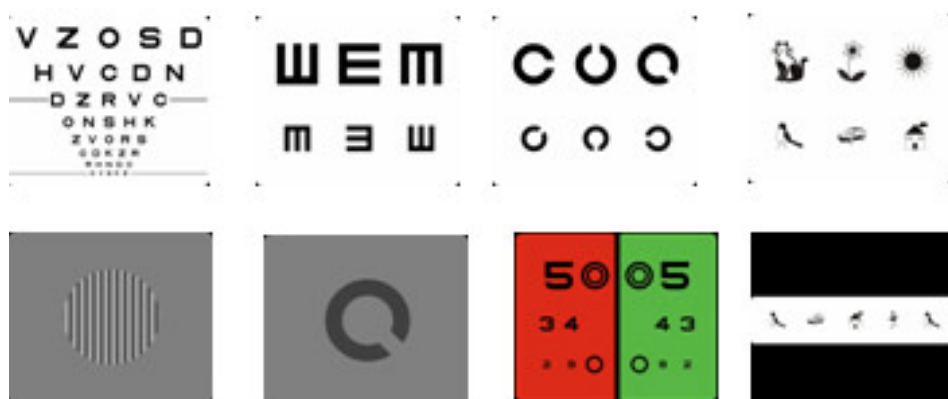


Abbildung 18: Optotypen zur Sehschärfe-, Kontrast- und Farbwahrnehmungsbestimmung [200]

Zur Ermittlung der angulären Sehschärfe (Visusprüfung) mussten die Probanden ohne und mit Korrekturglas (Visus „sine correctione“ V_{sc} bzw. „cum correctione“ V_{cc}) monokular immer kleinere Buchstaben erkennen, die in 5 m Entfernung projiziert wurden. Entsprechend der DIN-Norm 58220 zur Sehschärfenbestimmung gilt eine Visusstufe als erkannt, wenn mindestens drei von vier Sehprobenzeichen richtig gelesen wurden (75%-Kriterium).

Um die optimale Korrektur zu ermitteln, muss vor der Bestimmung des korrigierten Visus (V_{cc}) „refraktioniert“ werden. Das Refraktieren erfolgt klassischerweise mittels eines Brillenprobiergestells und sphärischen und zylindrischen Probiergläsern aus dem Gläserkasten. Das Probiergestell hat verstellbare Bügel, Nasensteg, Pupillendistanz und eine Möglichkeit die Achse des Zylinderglases zu verändern. Im Probierkasten sind die Probiergläser nach Art und Stärke sortiert. Zunächst wurde die objektive Refraktometrie, mithilfe eines automatischen Kerato-Refraktometers (Typ KR 7000P, Firma Topcon) durchgeführt. Diese wird angewandt, um die Brillenglasbestimmung zu beschleunigen, da sich eine ausführliche subjektive Refraktionierung und Vorhalten von verschiedenen Brillengläsern nach einiger Zeit als für den Patienten sehr ermüdend erweist und keine vernünftige Brillenglasbestimmung mehr zulässt. Dabei wird die Reflexion eines definierten Lichtmusters auf der Retina durch Einschalten von verschieden-brechenden Linsen scharf zur Abbildung gebracht.

Die Angaben des Gerätes zur sphärischen und zylindrischen Refraktion sowie deren Winkel, bzw. die evtl. davon abweichenden Werte der subjektiven Refraktionierung werden zum sogenannten „sphärischen Äquivalent“ verrechnet. Das ist die Summe aus der sphärischen und der halben zylindrischen Refraktion. Unter Verlust der Winkelinformation stellt dieser Brechungsindex eine Maßzahl für die Abweichung des optischen Apparates des Auges von der optimalen Brechkraft dar.

2.4.2.3 Farbsehprüfung (Farnsworth-Panel D15-Test, desaturiert)

Zur Prüfung der Farbwahrnehmung wurden die Probanden mittels Farnsworth-Panel D15-Farbsehtest (desaturiert) auf das Vorliegen einer Farbanomalie oder -anopie geprüft. Dabei müssen 16 Farbkappen, deren Oberflächen mit unterschiedlichen Farbabstufungen versehen sind, in eine festgelegte Reihenfolge gebracht werden. Die Farbenabfolge beginnt bei einer im Testkasten fest verankerten blauen Farbkappe und verläuft über Blau, Grün und Gelb schließlich zu Rot (Abbildung 19). Die Prüfung fand bei immer gleicher Beleuchtung auf einer weissen Unterlage und mit ca. 30cm Abstand zu den Augen der Probanden statt. Um eine eventuelle monokulare Farbsinnstörung erfassen zu können, wurden die Augen einzeln abgeprüft. Ausgehend von der Referenzfarbe Blau, welche als fixiert vorgegeben wurde, mussten die gemischten Farbtöpfchen wieder in die richtige Reihenfolge gebracht werden. Ein Zeitlimit wurde nicht vorgegeben. Im Anschluss wurde das andere Auge getestet. Es wurde immer zuerst das rechte Auge geprüft.

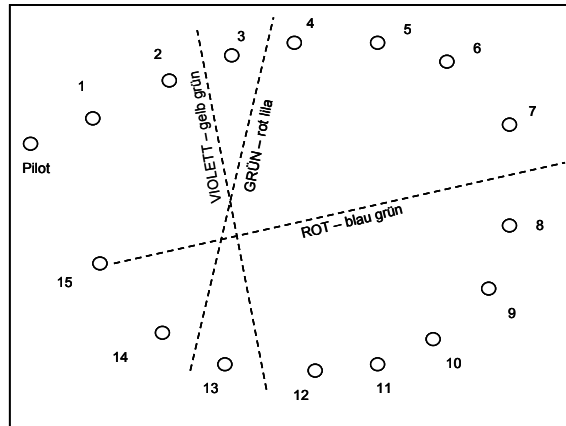
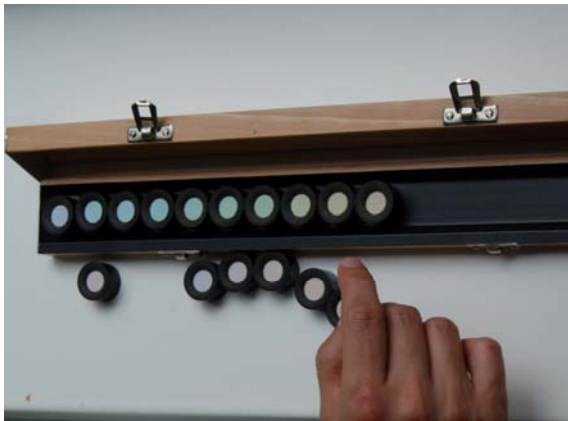


Abbildung 19: Durchführung des Farnsworth-Panel D15-Farbsehtests (li.) und Nomogram mit Fehlerlinien (re.)

Die vom Probanden bestimmte Reihenfolge wird dokumentiert und in ein Nomogramm eingetragen (Abbildung 19).
Ergeben sich durch die eingezeichneten Testergebnisse Parallelen zu festgelegten „Fehlerlinien“, kann auf Farbsehstörungen geschlossen werden.

2.4.2.4 Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte mit der Spaltlampe

Die Spaltlampenuntersuchung der äußeren, der vorderen (einschließlich der Linse und des Glaskörpers) und der hinteren Augenabschnitte erfolgte durch zwei Augenärztinnen (Frau K. Göbel und Frau M. Heinke) der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik Berlin. Mithilfe der Spaltlampe BQ 900 (Haag-Streit, Schlieren, Schweiz) wurden die vorderen Augenabschnitte, untersucht. Die tieferen Augenabschnitte wurden mit der indirekten Ophthalmoskopie (+90 Dioptrien-Linse, Volk, USA) sichtbar.

Die Exkavationsgröße am Sehnervenkopf wird als Verhältnis der Exkavation zur Gesamtpapillenfläche geschätzt (Cup/Disk-Ratio, CDR) und der restliche Fundus beurteilt, um Augenerkrankungen ausschließen zu können, die die Studienergebnisse beeinflussen könnten.

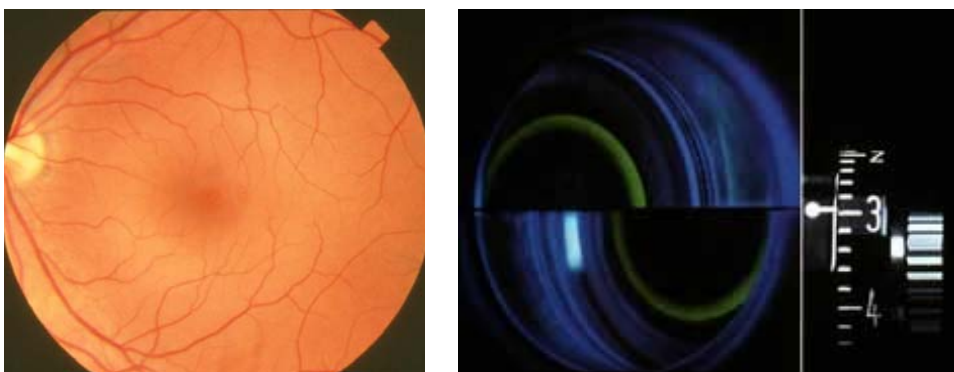


Abbildung 20: Fundus der Retina durch die Spaltlampe (li.) und Messung des Augeninnendruckes (re.)

2.4.2.5 Augendruckmessung (Aplanations-Tonometrie n. Goldmann)

Der Augeninnendruck wurde mittels Aplanationstonometer nach Goldmann gemessen. Dazu wird nach Applikation eines Lokalanästhetikums und Benetzung der Bindehaut mit Fluoreszein das Tonometerköpfchen bei Kobaltblau-licht auf die Kornea bewegt. In der optischen Kontrolle durch das Mikroskop werden dabei zwei Fluoreszeinhalb- kreise durch Erhöhung oder Absenken der Kraft auf die Kornea optimal zur Deckung gebracht. Der ermittelte Druckwert kann abgelesen werden. Als physiologisch gelten Werte zwischen 10-21 mmHg.

2.4.2.6 Hornhautoberfläche, Tränenfilm-Aufreißzeit („Break-Up-Time“, BUT) und Schirmer-Test

Das Hornhautoberflächenrelief nach Eintropfen fluoreszierender Augentropfen mit der Spaltlampe untersucht und Unregelmäßigkeiten der Bindehaut, wie z. B. lidfaltenparallele Konjunktiva-Falten beurteilt. Zur Ermittlung der Qualität des Tränenfilms und Quantität der Tränensekretion wurde die Tränenfilm-Aufreißzeit bestimmt sowie der Schirmer-Test II durchgeführt.

Bei der Tränenfilm-Aufreißzeit („Break-Up-Time“, BUT) wird die anästhesierte und mit Fluoreszein benetzte Horn- haut durch die Spaltlampe mit Kobaltblau-licht nach einem Lidschlag beobachtet. Der Proband wird aufgefordert, das Auge einmalig zu schließen und danach das Auge offenzuhalten, sodass sich ein dünner Fluoreszein-Film auf dem Tränenfilm der Hornhaut bildet. Die Zeit bis zum Aufreißen des Tränenfilms, d.h., bis die Fluoreszinschicht optische Defekte aufweist, wird in Sekunden gemessen. Kurze Tränenfilm-Aufreißzeiten sprechen für eine veränderte Zusammensetzung des mehrschichtigen Tränenfilms und werden in Zusammenhang mit Trockenheitssyndromen gebracht, bei denen die Qualität der Tränenflüssigkeit verändert ist.

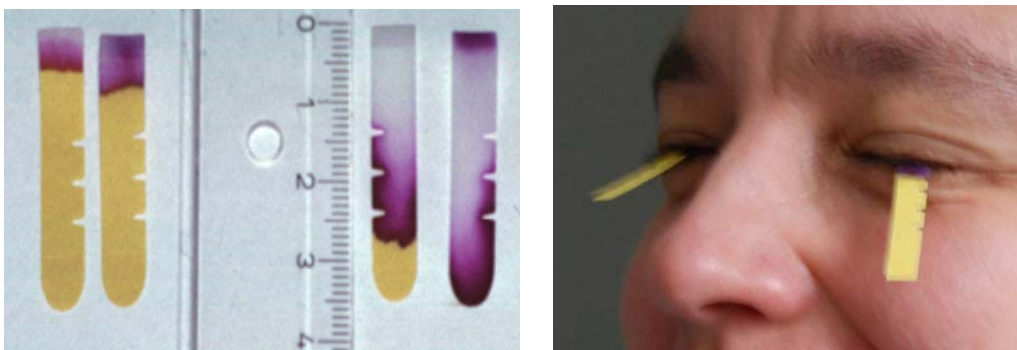


Abbildung 21: Benetzte Schirmer-Test-Streifen (li.) und Probandin während des Schirmer-Tests (re.)

Beim Schirmer-Test (I) werden schmale Lackmus-Papier-Streifen (Schirmer-Test-Streifen, Firma Dr. Mann Pharma) in die unteren Bindehautsäcke beider Augen eingelegt und der Proband aufgefordert, die Augen für 5 Minuten ge- schlossen zu halten. Um die Spezifität zu erhöhen wird beim Schirmer-Test II zuvor eine (basale) Stimulation der Tränensekretion vorgenommen, indem man je einen Tropfen Procain-Augentropfen („Stimulations-Test“) in die Bindehautsäcke eintropft. Nach Abklingen der initial gesteigerten Sekretion wird auch hier ein Lackmus-Papier- Streifen benutzt und dieser ebenfalls für 5 Minuten in die Bindehautsäcke der geschlossenen Augen eingelegt. An der Verfärbung des Lackmus-Papiers kann die Laufweite der sezernierten Tränenflüssigkeit in Millimetern abge- lesen werden. Werte über 5mm gelten als normal.

2.4.2.7 Gesichtsfeldprüfung

2.4.2.7.1 Theoretische Grundlagen

Die Untersuchung des Gesichtsfeldes wird Perimetrie genannt. Klassische Perimeter haben meist die Form einer Halbkugel, um möglichst ein wirklichkeitsgetreues Abbild des Gesichtsfeldes von 180° wiederzugeben. Der Proband muss seinen Blick auf einen festen Punkt in der Mitte der Sphäre richten und darf die Augen nicht bewegen (=fixieren). Visuelle Reize unterschiedlicher Intensität, z. B. Lichtpunkte, werden im Laufe der Untersuchung in allen Bereichen des normalen Gesichtsfeldes auf die Innenseite der Sphäre projiziert. Durch Betätigen eines Schalters bestätigt der Proband einen wahrgenommenen Reiz; die Reizstärke und Lokalisation werden daraufhin dokumentiert. Bei einer perimetrischen Untersuchung kann auf diese Weise die Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE) der gereizten Netzhautlokalisation gemessen werden, welche in Dezibel (dB) angegeben wird. Bei der LUE handelt es sich um eine Kontrastempfindlichkeit, die der Empfindlichkeit der verschiedenen Bereiche der Netzhaut entsprechen. Ist der Patient nur in der Lage, einen sehr hellen Punkt auf einem kalibrierten Hintergrund wahrzunehmen, so hat er eine geringe LUE. Wird jedoch ein Punkt mit einer dem Hintergrund sehr ähnlichen Lichtintensität wahrgenommen, so hat der Patient an dieser Stelle eine hohe LUE. Wird ein weißer Punkt auf einem weißen Hintergrund dargestellt, bezeichnet man diese Untersuchungsform als achromatische oder Weiß/Weiß-Perimetrie. Am Ende der Untersuchung ist durch die dokumentierten Reizwahrnehmungen eine „Landkarte“ des Gesichtsfeldes entstanden, die die örtliche Sensibilität für den dargebotenen Reiz an jeder Stelle der Netzhaut wiedergibt.

Sinn dieser Untersuchung ist es, Informationen über das individuelle Gesichtsfeld des Patienten zu bekommen. Zeigt das Ergebnis der Perimetrie Defekte auf, kommt es nicht nur auf die Form der Ausfälle, sondern auch auf deren Tiefe an. Nicht jeder Ausfall ist absolut, d.h. ein völliger Verlust der Lichtunterschiedsempfindlichkeit an dieser Stelle der Netzhaut. Daher wird bei der perimetrischen Untersuchung auch die Tiefe der Ausfälle mithilfe der LUE-Schwellenbestimmung erfasst. Die Perimetrie eignet sich weiterhin zur Verlaufsbeurteilung einer das Gesichtsfeld progredient-beeinträchtigenden Erkrankung. Die Form und Lage des Defektes geben Hinweise auf die topographische Lokalisation der zugrunde liegenden Sehbahnläsion. Änderungen der Defektausdehnung und/oder der Tiefe erlauben Rückschlüsse auf den Verlauf der ursächlichen Erkrankung. Zudem sind auch Gesichtsfeldmessungen für Farben möglich, indem farbige Lichtpunkte projiziert werden. Das Gesichtsfeld für das Farbsehen ist in der Regel kleiner als das Gesichtsfeld für weißes Licht (Abbildung 14).

Grundsätzlich kann zwischen der kinetischen Isopteren-Perimetrie und der statischen Perimetrie unterschieden werden. Letztere wird häufig automatisiert in Form der statischen Rasterperimetrie angewandt:

- Bei der kinetischen Isopteren-Perimetrie werden die Grenzen des Gesichtsfeldes mit bewegten Lichtpunkten untersucht. Diese Lichtpunkte werden auf einer Halbkugelbahn auf das Gesichtsfeldzentrum hin bewegt, bis der Patient angibt, die Testmarke wahrgenommen zu haben. Die benutzten Testmarken können in ihrer Intensität und Größe variiert werden, sodass sowohl die relativ unempfindliche Gesichtsfeldperipherie als auch das hochempfindliche Gesichtsfeldzentrum erfasst werden können. Verbindet man die Lokalisation der wahrgenommenen Lichtpunkte gleicher (physikalischer) Eigenschaften, so entstehen Isopteren (Linien gleicher Lichtunterschiedsempfindlichkeit), wobei jede Isoptere eine bestimmte Empfindlichkeit repräsentiert. Alle Punkte, die auf derselben Isoptere liegen, haben dieselbe Netzhautempfindlichkeit. Angeregt werden bei dieser Untersuchung

vor allem die Zellen des magnozellulären Systems. Kinetische Perimeter, die in der Klinik Anwendung finden, sind z. B. das Goldmann-Perimeter oder das Tübinger Handperimeter.

- Bei der statischen Perimetrie wird ein ruhender Leuchtpunkt dargeboten, dessen Helligkeit variiert wird. Der Patient soll angeben, ob er die Testmarke gesehen hat. Durch dieses Verfahren ergibt sich ein sogenannter Profilschnitt durch das Gesichtsfeld des Patienten. In der Peripherie müssen relativ kontrastreiche Testmarken gezeigt werden, während im zentralen Gesichtsfeld noch relativ kontrastarme Testmarken wahrgenommen werden. Diese Art der Perimetrie wird besonders zur Früherkennung bei Glaukomerkrankungen genutzt.
- Auf dem Prinzip der statischen Profil-Perimetrie aufbauend wurde die automatische statische Rasterperimetrie entwickelt, die mit Hilfe von rechnergestützten Systemen arbeitet. Hierbei werden die statischen Prüfpunkte nun nicht mehr entlang eines vorgegebenen Profilschnittes dargeboten, sondern als sogenanntes Raster netzartig über den Gesichtsfeldbereich verteilt. Für jeden Gesichtsfeldort wird die Intensität des Prüfpunktes in kleinen Schritten so lange variiert, bis ein sogenannter Antwortwechsel eintritt. Das bedeutet, dass auf den vormals wahrgenommen Stimulus nicht mehr reagiert wird oder umgekehrt. Dieses wird für einen bestimmten Gesichtsfeldort wiederholt, um die Lage der lokalen LUE-Schwelle und gegebenenfalls ihre Streuung zu ermitteln. Mit dieser Gesichtsfelduntersuchung werden die Zellen des parvo- und magnozellulären Systems aktiviert.

2.4.2.7.2 Durchführung und Auswertung der perimetrischen Untersuchungen

Vor der Untersuchung wird den Probanden zunächst das linke, im zweiten Schritt das rechte Auge mit einer Augenklappe abgedeckt und so das Gesichtsfeld für jedes Auge separat bestimmt. Um eine optimale Sehschärfe sicherzustellen, wurden bei Bedarf Korrekturlinsen oder die eigene Sehhilfe in den Lichtweg eingeschaltet. Der Proband hält in einer Hand einen elektrischen Schalter, mit dem er das Erkennen eines Stimulus bestätigen kann. Wichtig ist, dass die Fixation auf den vorgegebenen Mittelpunkt der Sphäre für die gesamte Untersuchung eingehalten wird, damit der Proband nicht durch Augenfolgebewegungen das Ergebnis falsch-positiv beeinflussen kann. Hierzu kann die Lage der Iris automatisiert oder durch den Untersucher (=Perimetrist) über eine Kamera und einen Beobachtungsmonitor überprüft werden und bei Bedarf die Untersuchung abgebrochen werden. Nach Abschluss der Untersuchung wird ein Befundausdruck erstellt (siehe z. B. Anhang VII), der neben dem eigentlichen Untersuchungsergebnis auch technische Daten und die Ergebnisse der Fehlerprüfung (Qualitätsindikatoren) beinhaltet und eine Beurteilung der Ergebnisqualität ermöglicht. Dabei soll hier auf folgende Parameter kurz eingegangen werden:

- Dezibelskala: Für die Wiedergabe von Lichtunterschieds-Empfindlichkeiten wird meist die logarithmische Dezibelskala benutzt. Absolute Ausfälle werden mit dem Wert 0 dargestellt, die hohe Empfindlichkeit im zentralen Gesichtsfeld mit Werten von 30 - 40 dB. Da ein „absoluter Ausfall“ (also der Wert „0 dB“) von der maximalen Prüfpunkthelligkeit abhängig ist, ist die Skala gerätespezifisch. Auf den Befundübersichten werden die Messungen in interpolierten Graustufen mit vollständiger Schwärzung im Bereich geringer Empfindlichkeit und mit hellen Grauwerten bei hoher Empfindlichkeit dargestellt. Als "relative Empfindlichkeit", die in einem Differenzausdruck ebenfalls in Graustufen oder als Zahlenwerte in dB ausgegeben werden kann, versteht man Abweichungen von der Altersnorm. Zur Überprüfung der Normalität der als "normal" vermerkten Prüforte eignet sich die kumulative Defektkurve ("Bébié-Kurve"), auf der die einzelnen Schwellenwerte von ihrem Gesichtsfeldort entkoppelt und nur nach ihrer Abweichung von der Norm sortiert angegeben werden (Abbildung 22). Die Skalierung der Abweichung von der Empfindlichkeitsnorm kann auch über die Wahrscheinlichkeit, mit welcher der jeweilige Schwellenwert in einer alterskorrigierten Normalpopulation beobachtet wurde angegeben werden.

Dies wird als "Signifikanzniveau der Abweichung" bezeichnet und kann ebenfalls in Graustufen veranschaulicht werden [195].

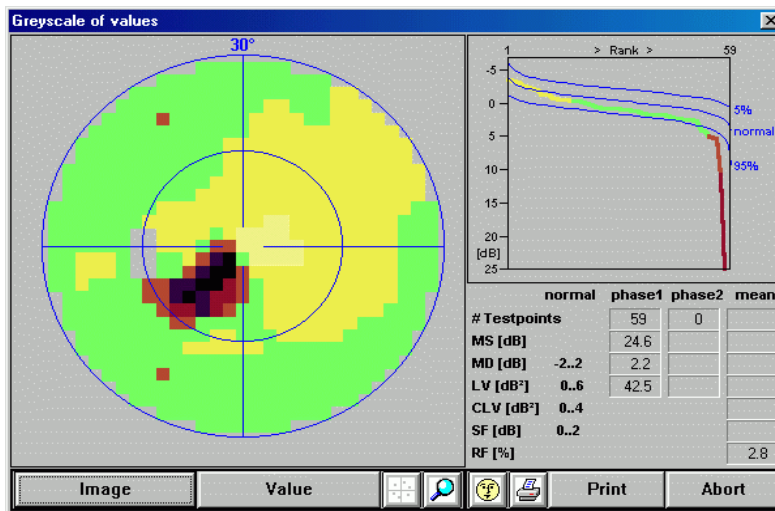


Abbildung 22: „Grauskala“ (hier als farblich-codierte Abstufung) und Bébié-Kurve einer perimetrischen Untersuchung mit dem Gerät „Octopus 300“ [201]

- Qualitätsindikatoren: Als typischer Qualitätsindikator gilt die Rate falscher Antworten auf Fangfragen. Unter einer falsch-positiven Antwort versteht man den Fall, wenn der Proband die Antworttaste drückt, obwohl ein Prüfreiz nur vorgetäuscht bzw. nur ein akustisches Aufmerksamkeitssignal gegeben worden war. Insbesondere „übermotivierte“ Probanden laufen Gefahr diesen Fehler zu begehen. Wenn der Proband die Taste nach einem starken Reiz nicht drückt, obwohl bereits zuvor eine ausreichende Empfindlichkeit an dieser Position gefunden worden war, wird dies als eine falsch-negative Antwort gewertet. Solche Antworten kommen bei Konzentrationsmangel und bei stark oder irregulär geschädigten Gesichtsfeldern gehäuft vor. Fixationsverluste versucht man zu ermitteln, indem starke Prüfreize im blinden Fleck oder gering überschwellige Reize am Fixierort dargeboten werden [195].
- Indizes: Unter Verlust der Ortsinformation erleichtern Kennwerte (Indizes) die Befundinterpretation durch Quantifizierung typischer Eigenschaften eines Gesichtsfeldes mithilfe einer Datenreduktion. Insbesondere die Verlaufsbeurteilung lässt sich dadurch vereinfachen. Gebräuchliche Indizes sind der mittlere Empfindlichkeitsverlust (MD, Mittelwert aller Abweichungen von der alterskorrigierten normalen Empfindlichkeit), der besonders auf diffuse Schäden anspricht, und die Verlustvarianz (Varianz der einzelnen Abweichungen von der Altersnorm an allen Positionen), die ein Maß für die Irregularität der Defekte darstellt. Bei den in dieser Studie verwendeten Perimetern werden für die Verlustvarianz die Begriffe „loss variance“ (LV) bei Geräten der Firma Haag-Streit (Octopus 300 und Pulsar) und „pattern standard deviation“ (PSD) beim Humphrey-Matrix-Gerät analog benutzt, deren Werte jedoch untereinander nicht unmittelbar vergleichbar sind. Die kumulative Defekt-kurve (Bébié-Kurve) eignet sich zur globalen Befundinterpretation [195].

2.4.2.7.3 Achromatische Perimetrie

In dieser Untersuchung wurde ein statisches automatisches Rasterperimeter vom Typ „Octopus 300“ der Firma Haag-Streit, Schweiz, mit angeschlossenen PC und Befunddrucker verwendet (Abbildung 23). Während der Unter-

suchung schaut der Patient monokular durch eine Okularlinse (mit evtl. vorgeschaltetem Fernkorrekturglas) in eine beleuchtete Halbkugel. Für die Messungen wurde das Schwellenprogramm „G-1“ mit „dynamischer Strategie“ eingesetzt. Weiße Lichtpunkte (Stimuli) unterschiedlicher Intensität mit einer Größe von $0,43^\circ$ werden für jeweils 100ms entsprechend einem Prüfraster (Abbildung 23) auf einem weiß-leuchtenden (10cd/m^2) Hintergrund angezeigt (= „Weiß/Weiß-Perimetrie“). Dabei werden die Intensitäts-Schrittweiten der eingesetzten Stimuli je nach Empfindlichkeit der gereizten Netzhautlokalisierung unterschiedlich groß gewählt. Die Variation der Reizstärke erfolgt dann in zunehmend großen Schritten an Stellen reduzierter Empfindlichkeit und in kleineren an den sensibleren Arealen. Dies ermöglicht eine möglichst zeitsparende, aber auch präzise Schwellenwertbestimmung über der gesamten Netzhaut.

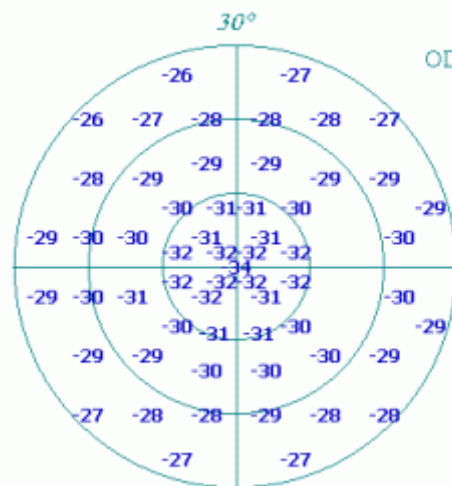


Abbildung 23: Perimeter vom Typ Octopus 300® der FA Haag-Streit und Prüfraster des Schwellenprogramms „G-1“ für das rechte Auge mit Angabe der Normalwerte in Dezibel für die Prüfpunkte [201]

Im Anschluss an die Messung wird das Untersuchungsergebnis ausgedruckt (Anhang VII) und zeigt neben den Patientendaten und technischen Daten die falsch-positiven und falsch-negativen Antworten, einen Farbstufenausdruck, die kumulative Defektkurve nach Bebié (Kurvendarstellung der Empfindlichkeitswerte nach der Defekttiefe), die numerische Defekttiefendarstellung, Differenzwerte und Messwerte sowie eine numerische Schwellenwerttabelle mit den Gesichtsfeldindizes MD (Mean Defect = mittlerer Defekt), LV (Loss Variance = Verlustvarianz), MS (Mean Sensitivity = Mittlere Empfindlichkeit), SF (Short-term Fluctuation = Kurzzeitfluktuation s.o.) und RF (Reliability factor = Zuverlässigkeitsfaktor).

2.4.2.7.4 Frequenz-Verdopplungsperimetrie (FDT)

Für die Untersuchung wurde das Gerät Humphrey® Matrix™-Perimeter der Firma Zeiss Meditec eingesetzt (Abbildung 24). Die Frequenz-Verdopplungsperimetrie (Welch Allyn® Frequency Doubling Technology, FDT) stellt eine relativ neue Strategie zur Früh-Diagnostik von Gesichtsfeldausfällen dar, die auf einem andersartigen Stimulus als die herkömmliche Perimetrie basiert. Es dient zur Messung der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit für bewegte Reize und Untersuchung des Gesichtsfeldes. Die Vorteile der Frequenzverdopplungs-Perimetrie sind die relativ kurze Untersuchungsdauer sowie die einfache Handhabung des Gerätes [202]. Die unter 2.4.2.7.1 beschriebenen Standardmethoden sind im Vergleich zeitaufwändiger und erfordern nicht zuletzt deshalb von den Probanden ein

hohes Maß an Konzentrationsfähigkeit. Auch für den Untersucher ergeben sich deutliche Vorteile, da die Vorbereitung und Instruktion des Probanden durch das Gerät vergleichsweise einfach ist und die Fehleranfälligkeit dadurch verringert werden kann. So kann der Proband falls nötig mit seiner eigenen Brille (Fernkorrektur) durch das Okular des Gerätes blicken, das Vorschalten entsprechender Korrektur-Gläser ist überflüssig und führt nicht zu weiteren Fehlern. Ebenso entfällt das Abdecken des nicht-getesteten Auges, da eine verschiebbare Blende die Monokularität sicherstellt sowie das Abdunkeln des Raumes, da sich der Videomonitor des Perimeters (mit einer Leuchtdichte von i.d.R. 10cd/m^2) an die Umgebungslichtverhältnisse anpassen kann. Schon während der Vorbereitung des Gerätes (Eingabe der Patientendaten, Ausrichtung der Pupille etc.) werden auf dem Videomonitor Stimuli angeboten, sodass die aufwendige Instruktion über die zu erwartenden Reizmuster entfallen kann, wenn der Proband bereits in das Okular blickt und die angebotenen Stimuli vor Testbeginn in Augenschein nimmt. Beim eingesetzten 30-2 FDT-Schwellentest werden insgesamt 69 Teststimuli in zufälliger Abfolge in einem Gesichtsfeld von 30° angeboten, um die lokalen Reizschwellen der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit zu ermitteln. Im Laufe der je Auge ca. 6 Minuten dauernden Untersuchung werden die Areale, in denen ein überschwelliger Stimulus erkannt wurde, so lange zu einem späteren Zeitpunkt erneut getestet, bis der Reiz nicht mehr wahrgenommen (= unterschwellig) wird und so die Reizschwelle bestimmt. Wird der initial angebotene Reiz dahingegen nicht erkannt, wird die Reizstärke an dieser Stelle der Retina so lange gesteigert, bis eine überschwellige Stimulation erfolgt ist. Durch diese alternierende Reizvariation wird eine erhebliche Zeitersparnis bei gleichzeitig präziser Reizschwellenbestimmung erreicht [203].

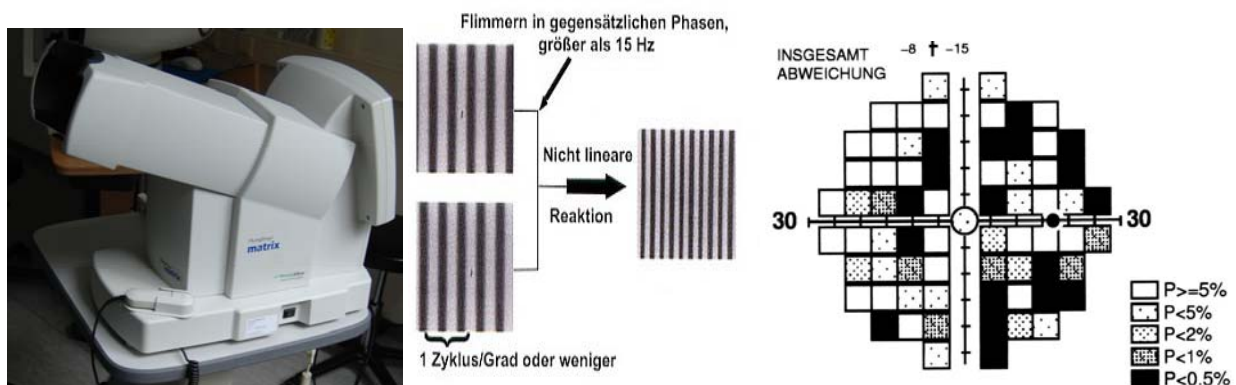


Abbildung 24: FDT-Perimeter vom Typ Humphrey Matrix (li.) und Frequenzverdopplungsstimulus [204] (mitig), sowie Ausschnitt aus dem Befundausdruck der FDT-Perimetrie: Abweichungsgrafik mit Grauskala (re.)

Das Reizmuster wird durch 2 monochromatische Sinuswellen dargestellt, die mit hoher zeitlicher, aber niedriger räumlicher Frequenz einem Gegenphasenflimmern ausgesetzt sind [205]. Auf dem Monitor stellt sich am Testort ein $5^\circ \times 5^\circ$ großes, quadratisches Reizmuster aus vertikalen schwarzen und weißen Balken dar, die mit einer Frequenz von 25 Hz phasengleich und phasenparallel (Gegenphasenflimmern) verschoben werden. Durch das Flimmern entsteht bei den Probanden der illusionäre Eindruck einer Verdopplung der tatsächlichen Balkenanzahl im Stimulus (Frequenzverdopplung, Abbildung 24). Die Wahrnehmung dieses illusionären Bewegungsreizes wird durch eine Subgruppe des M-Ganglienzellsystems vermittelt, den sogenannten M_γ -Zellen. Diese stellen nur ca. 15-25% aller magnozellulären Ganglienzellen dar. Subtile Schäden am Ganglienzellsystem der Retina wirken sich aufgrund der geringen Redundanz dieser Zellen deutlicher auf die Qualität der Wahrnehmung der speziell von ihnen perzipierten Reize aus. Mit der FDT-Technik kann die M_γ -Zell-Funktion relativ selektiv getestet werden. Schäden an diesen Zellen zeigen sich hier deutlich früher als in den herkömmlichen perimetrischen Verfahren. Die Frequenzver-

dopplungs-Perimetrie dient daher vor allem der Erkennung von beginnenden Gesichtsfelddefekten und wurde in der Klinik als Screening-Untersuchung eingeführt, um Glaukome frühzeitig diagnostizieren zu können [203, 204].

Im Anschluss an die Untersuchung wird wiederum ein Befundausdruck erstellt (Anhang VIII), der die Schwellenwerte in Dezibel entlang des Prüfmusters in einer Schwellenwert-Grafik sowie eine Grauskalen-codierte Abweichungsgrafik beinhaltet. Dabei bedeutet eine weiße Fläche, dass in einer alterskorrigierten Normpopulation mindestens 5% der Probanden eine entsprechende Empfindlichkeit an dieser Stelle der Netzhaut aufweisen ($p \geq 5\%$), wohingegen bei einer schwarzen Fläche weniger als 0,5% der gleichaltrigen Gesunden gleich wie der Proband reagiert haben ($p < 0,5\%$). Der Parameter „p“ bezeichnet damit gleichzeitig die Fehlerwahrscheinlichkeit, mit der die Messung einem tatsächlichen Gesichtsfeldausfall entspricht. Bei schwarzen Bereichen würde man also mit der Wahrscheinlichkeit von $< 0,5\%$ für den Fehler 2. Ordnung ausgehen; das Ergebnis kann als signifikant, der Defekt demnach als „nicht-zufällig entstanden“ gewertet werden (Abbildung 24). Man nennt diese Form der Ergebnisdarstellung auch "Signifikanzniveau der Abweichung". Ein bestimmter Empfindlichkeitsverlust kommt bei parazentraler Lage hier deutlich auffälliger zum Ausdruck als bei peripherer Lage, wodurch seine klinische Relevanz besser abgebildet werden soll [195].

Weiterhin finden sich auf dem Ausdruck Angaben zur mittleren Defekttiefe (MD = Mean Defect), dies entspricht der mittleren Differenz zwischen alterskorrigierten Normwerten und den gemessenen Werten im Gesichtsfeldareal und der Standardmusterabweichung (PSD = Pattern Standard Deviation), einer Maßzahl für die Homogenität der Verteilung der Defekte im Gesichtsfeld² sowie die Qualitätsindikatoren der Fehlerprüfung und Fixationskontrolle.

2.4.2.7.5 „Flimmer“-Perimetrie

Auf einem ähnlichen Prinzip wie das unter 2.4.2.7.4 beschriebene Gerät der Firma Zeiss Meditec beruht die sogenannte Flimmer-Perimetrie mit dem Pulsar-Gerät der Firma Haag-Streit International (Abbildung 25). Auch hier wird die Kontrastempfindlichkeit für bewegte Flimmerreize im Gesichtsfeld der Probanden ermittelt, um frühzeitig (glaukomatöse) Gesichtsfelddefekte zu identifizieren.

² Die PSD ergibt sich aus Berechnung der Standardabweichung der Differenzen eines jeden Empfindlichkeitswertes zu einem erwarteten Wert. Die PSD ist in einem normalen Feld oder in einem Feld, in dem alle Punkte gleichermaßen unnormal sind, gering. Die PSD wird groß, wenn einige Punkte mehr betroffen sind als andere. Daher ist die PSD ein Index für lokalisierte Veränderungen im Gesichtsfeld.



Abbildung 25: Pulsar-Perimeter-Aufbau der FA Haag Streit International (li.), Bildschirmanzeige (mittig) und Charakteristik der Teststimuli (re.)

Teststimuli mit 5° Durchmesser der Pulsar-Perimetrie in zwei unterschiedlichen Kontraststufen und einer räumlichen Frequenz zwischen 1,3 cycles/deg und 2,5 cycles/deg [206]; R= Radius des Stimulus, C = zentraler Kontrast, SP = räumliche Auflösung, D = Abstand vom Zentrum

Bei der Pulsar-Methode wird ein kreisförmiger bewegter Stimulus mit Sinuscharakteristik und einen Durchmesser von 5° eingesetzt (Abbildung 25). Die räumliche Auflösung ist hier mit dem Kontrast kombiniert, wobei die räumliche Auflösung eine Stimulation des parvozellulären Systems bewirken soll. Die „Flimmer-Kreise“ haben eine zeitliche Modulation von 30 Hz und werden bei dem verwendeten Programm CP-T30W (TOP-Strategie) an 66 Punkten für je 500 ms auf einem 19 Zoll Farbmonitor dargestellt. Die Impulsform des Stimulus kann Werte bei der räumlichen Auflösung von 0,5 bis 6,3 cycl/deg (Kreise/Perioden pro Grad) in 12 logarithmischen Abstufungen und der Kontrast Werte von 3% bis 100% in 32 logarithmischen Abstufungen annehmen. Während der Untersuchung schaut der Proband (mit entsprechender Nahkorrektur) in einem Abstand von etwa 30 cm monokulär auf den Monitor (das andere Auge muss abgedeckt werden). Insgesamt wird dabei ein in seitlicher Richtung 30° und in senkrechter Richtung 24° großes Gesichtsfeld erfasst. Die Hintergrundbeleuchtung des Monitors beträgt ca. 10 cd/m². Zur Bestätigung eines wahrgenommenen Reizes drückt der Proband auf die Zeigefinger-Taste („Trigger“) eines auf dem Untersuchungstisch angebrachten Joysticks. Die Untersuchungszeiten liegen durchschnittlich unter 4 Minuten, was eine gute Probanden-Compliance und damit eine gute Ergebnisqualität zur Folge hat [206].

Auf dem Ergebnisausdruck (Anhang XIII) sind neben den Patientendaten und technischen Daten die falsch-positiven und falsch-negativen Antworten, eine Schwellenwert-, Graustufen-, Vergleichs- und Abweichungsgrafik sowie eine numerische Schwellenwerttabelle mit den Gesichtsfeldindizes MD (Mean Defect = mittlerer Defekt), MS (Mean Sensitivity = mittlere Empfindlichkeit) und sLV (Square root of loss variance = Quadratwurzel der Verlustvarianz) u.a. Parameter angegeben.

2.4.2.8 Dynamische Konturtonometrie (DCT, Pascal ®)

Die dynamische Konturtonometrie (DCT) wurde mit dem Gerät Pascal® der Firma Swiss Microtechnology AG Port, Schweiz, durchgeführt (Abbildung 27). Bei der dynamischen Konturtonometrie wird durch den Krümmungsradius des Tonometer-Messkölbchens (Abbildung 26) von 10,5 mm die Hornhaut in eine Form gebracht, welche sie natürlicherweise spannungsfrei annehmen sollte, wenn der intra- (IOD) und extraokulare Druck über-

einstimmen. Der Auflagedruck des Messkölbchens entspricht dann dem IOD und kann abgelesen werden. Die Methode ist unabhängig von Parametern wie der keratometrischen Hornhautbrechkraft, der zentralen Hornhautdicke, der Vorderkammertiefe und dem sphärischen Äquivalent und liefert vergleichbare (im Mittel 2-3,2 mmHg höhere) Werte wie die IOD-Messung mit dem Goldmann Applanationstonometer (GAT) [207, 208]. Eine schwache Abhängigkeit von der Bulbusachsenlänge scheint zu bestehen, fällt aber gering aus ($r=0,14$). Sie liefert für normale und hypertone intraokuläre Druckwerte reliable Ergebnisse [207, 208, 209].



Abbildung 26: Tonometer-Messkölbchen des DCT-Gerätes Typ Pascal®

Die Vorteile der DCT liegen einerseits in der vergleichsweise geringeren Abhängigkeit der Messwerte von der Hornhautdicke [210, 211] und andererseits in der hiermit möglichen Bestimmung der okulären Pulsamplitude (OPA). Bei der OPA handelt es sich um die Aufzeichnung der pulssynchronen IOD-Schwankungen und die daraus errechnete Bestimmung der durchschnittlichen Pulsamplitude. In einer Studie an 323 gesunden Augen konnte die gute Reproduzierbarkeit der Werte dieser neuen diagnostischen Methode bereits belegt werden. Hierbei zeigte sich eine durchschnittliche OPA von ± 3 mmHg [207]. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie an gesunden ($n=25$), hypertensiven ($n=27$) und glaukomatösen Augen ($n=104$), wobei die OPA-Werte zwischen 1.2 mmHg und 6.6 mmHg lagen, mit einem Mittel von 3.1 ± 1.2 mmHg. Es wurden Korrelationen der OPA-Werte mit dem Alter, dem arteriellen Blutdruck, der Pulsfrequenz, dem IOD oder der Schwere glaukomatöser Defekte untersucht. Für den arteriellen Blutdruck wurde eine signifikante Korrelation nachgewiesen und die Autoren machen darauf aufmerksam, dass diese Werte bei der klinischen Interpretation der OPA nicht unberücksichtigt bleiben dürfen. Die intraindividuelle Variabilität sowie die Inter- und Intra-Observer-Variabilität lag bei ca. 8% [208]. In einer weiteren Studie an insgesamt 906 Augen von 501 Probanden mit gesunden, hypertensiven und glaukomatösen Augen zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der OPA-Werte vom IOD, wobei in der normotensiven Gruppe um durchschnittlich 0,75 mmHg niedrigere Werte gemessen wurden, als in der Gruppe mit okulärer Hypertension (3.61 mmHg vs. 2.86 mmHg) [212].

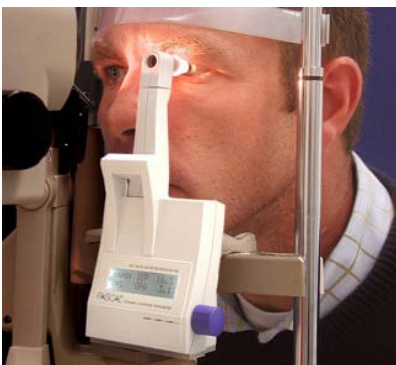


Abbildung 27: Proband während der Messung mit dem DCT-Gerät (Pascal®)

Zur Durchführung der DCT sitzt der Patient vor der Spaltlampe, an die das DCT-Gerät (Pascal®) angebracht ist. Der Untersucher führt das Messköpfchen der verschieblich angebrachten Apparatur an die zentrale Hornhaut des zu untersuchenden Auges. Das Gerät ermittelt ab dem Moment des Hornhautkontaktes automatisch und kontinuierlich die aktuellen IOD-Werte. Dies wird dem Untersucher durch eine kleine digitale Anzeige und ein akustisches Signal, das mit den gemessenen Druckwerten in seiner Frequenz moduliert wird, signalisiert. Ist der Hornhautkontakt unvollständig oder nicht ausreichend stark, bricht das Signal ab und die Messung muss erneut begonnen werden. Liegt dem Gerät eine ausreichende Anzahl von Werten zur Berechnung des IOD und der OPA vor, wird das Ende der Untersuchung durch ein dreimal ertönendes Piepen angezeigt. Die Ergebnisqualität, die u.a. von der Kontinuität des Auflagedrucks und des Hornhautkontaktes abhängig ist, wird vom Gerät ermittelt und auf dem Befundausdruck in drei Grade (Q1-3) eingeteilt. Es wurden insgesamt 3 Messungen je untersuchtem Auge, abwechselnd rechts und links, durchgeführt. Die Ergebnisse der Messungen werden auf einem Befunddrucker ausgegeben (Anhang X).

2.4.2.9 Gefäßanalyse mit dem „Retinal Vessel Analyzer“ (RVA)

2.4.2.9.1 Theoretische Grundlagen

Unter retinaler Gefäßanalyse werden verschiedene Methoden verstanden, mit denen das örtliche und zeitliche Verhalten retinaler Blutgefäße mittels der Ermittlung relativer Änderung ihrer Gefäßdurchmesser in Abhängigkeit von der Zeit und vom Ort entlang der Gefäße untersucht werden kann [213]. In dieser Untersuchung wurde ein „Retinal Vessel Analyzer“ (RVA) der Firma Imedos GmbH, Weimar, Deutschland eingesetzt, der bereits seit einigen Jahren in Studien und der klinischen Routine zur Anwendung kommt und reproduzierbare Ergebnisse liefert [214]. Aussagen zur Steifigkeit, zum Kontraktilitäts- und Weitstellungsvermögen sowie zur Regulationsfähigkeit einzelner Gefäßsegmente werden durch die Kombination von 4 methodisch-verschiedenen Analysearten ermöglicht:

1. Ortsanalyse: Die Methoden zur Ortsanalyse dienen der qualitativen und quantitativen Ermittlung örtlicher Unterschiede, z. B. die zahlenmäßige Beschreibung der wellenförmigen Ortsperioden durch Maxima, Minima, Scheitelwerte und Ortsperioden (Ortsfrequenzen) oder der Steilheit von Einschnürungen entlang des Gefäßes (Abbildung 28).

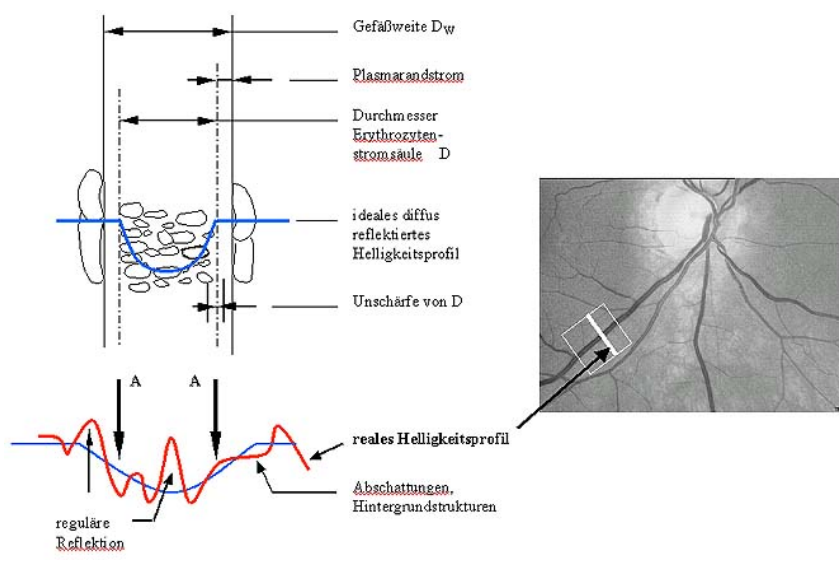


Abbildung 28: Anatomische Grundlagen der optischen Gefäßweitenanalyse [215]

2. Vasomotorikanalyse: Hierbei können die periodischen und aperiodischen Änderungen der Gefäßdurchmesser über die Zeit ermittelt und quantifiziert werden. Z. B. durch Scheitelwerte, Periodendauer, (Frequenz und Leistung), Häufigkeit des Auftretens oder durch die Wellenform (Pulsform).
3. Zeitanalyse: Zeitliche Änderungen infolge natürlicher Ereignisse, wie z. B. die Ermittlung des Zeitverlaufes des Gefäßdurchmessers infolge einer Erkrankung, vor und nach Therapie oder Änderungen, die durch Einflussgrößen wie z. B. durch Blutdruck oder Altersvorgänge hervorgerufen werden, sind die Messgrößen der Zeitanalyse.
4. Funktionsanalyse: Methoden zur Untersuchung zeitlicher und örtlicher Änderungen des Gefäßdurchmessers, die durch künstliche Störungen (Provokationen) verursacht werden. Z. B. kann man durch 100% Sauerstoffatmung, Applikation starker visueller Reize (Flickerlicht, s.u.) oder durch Erhöhung des Intraokulardruckes die biologischen Regelvorgänge in der Mikrozirkulation stören und eine Reaktion des Gefäßdurchmessers provozieren (Abbildung 30). Die Funktionsanalyse beobachtet, wie die Gefäße und folglich die Regulationsmechanismen der Vasomotorik an diesen Gefäßen auf diese Störungen reagieren. Auf diese Weise können regulative Fähigkeiten quantitativ erfasst werden.

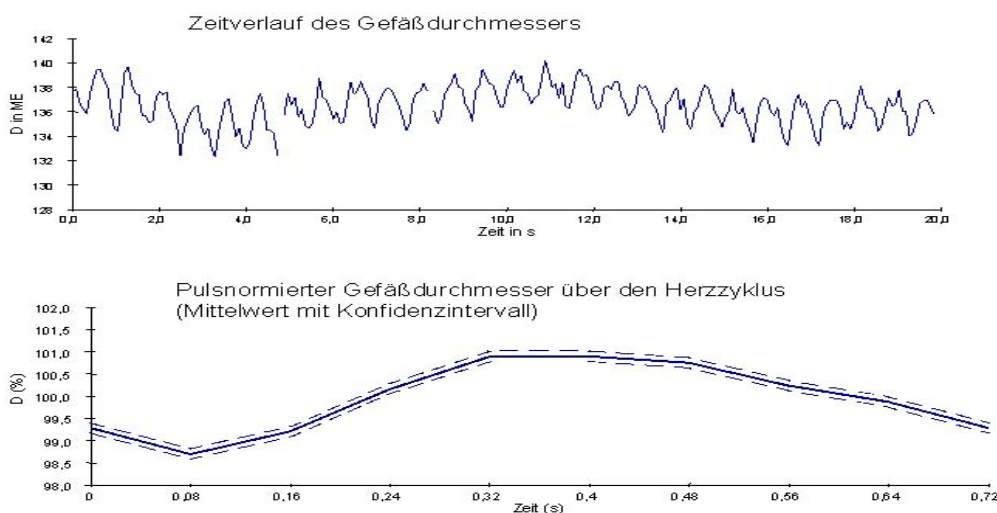


Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf des Gefäßdurchmessers ohne (oben) und mit Pulswellenkorrektur (unten)

Da die absoluten Gefäßdurchmesser nur gebraucht werden, um die relativen Änderungen zu berechnen, die durch Blutdruckschwankungen, lokal-regulative Gefäßantworten, Vasomotionen und neurogene Gefäßkonstriktion sowie anatomische, kontraktions- oder sklerotisch-bedingte Änderungen des Gefäßdurchmessers entstehen, sind erhebliche Fehlerquellen prinzipbedingt beseitigt. Insbesondere Fehler des Abbildungsmaßstabes zwischen Gerät und Auge, die durch Abweichungen des individuellen Auges, z. B. durch System- und Achsenametropie verursacht werden, spielen bei diesen Verfahren keine Rolle [213].

In zahlreichen Studien konnte die Reproduzierbarkeit der Gefäßantworten auf standardisierte Reize und deren Abhängigkeit von physiologischen und pathologischen Parametern belegt werden [185, 186, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223]. Insbesondere die Stimulation mit Flickerlicht (Licht periodisch wechselnder Intensität und/oder Farbe) als starker optischer Reiz wird immer häufiger zur Provokation der okulären Mikrozirkulation eingesetzt [224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231]. Auch der reproduzierbare Einfluss verschiedener Flicker-Muster und -Frequenzen und -Farbschemata auf die neuronale und vaskuläre Aktivität und daran gekoppelt den Blutfluss der Retina ist bereits untersucht worden, Bezüge zur Stimulation verschiedener Ganglienzellsystem konnten hergestellt

werden [216, 232, 233, 234, 235, 236, 237]. Alleine und in Kombination mit anderen Verfahren (Laser Doppler Flowmetry, Laser Doppler Velocimetry, Laser Interferometry) zur Messung des okulären Blutflusses wurde die Methode bereits zur Generierung von Aussagen über die Wirkung von diversen Pharmaka auf die retinale Durchblutung eingesetzt [238, 239].

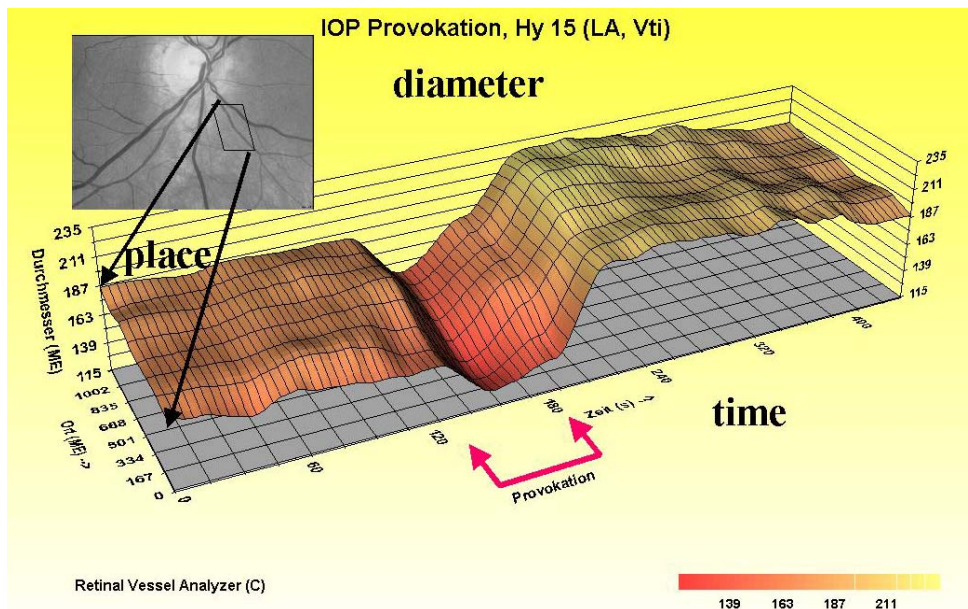


Abbildung 30: Funktionsanalyse - 3D Darstellung eines Gefäßdurchmesser-Profiles (Z-Achse) über den Ort auf der X-Achse und die Zeit auf der Y-Achse vor, während und nach einer Provokation gemessen mit dem Retinal Vessel Analyzer (RVA®) der FA Imedos [215]

Die Vorteile der Messung des retinalen Gefäßverhaltens auf einen Stimulus wie das hier thematisierte Flickerlicht sollen kurz erläutert werden:

1. Die Stimulation mit Licht stellt einen quasi physiologischen Reiz dar, die Reizantwort beinhaltet daher in gewisser Weise klinische Relevanz.
2. Es handelt sich um einen nicht-invasiven, einfach zu applizierenden und für den Probanden gut zu tolerierenden Provokationsreiz.
3. Eine funktionelle Untersuchung kann im Vergleich zu statischen Verfahren (Spaltlampenuntersuchung, Fundus-photos, Bestimmung des arteriovenösen Durchmesserquotienten o. ä.) pathologische Abweichungen häufig deutlicher und früher sichtbar machen und eignet sich daher als Screening-Instrument und zur Frühdiagnose okulärer bzw. vaskulärer Pathologien. Dies liegt insbesondere daran, dass bei chronischen Erkrankungen funktionelle Veränderungen häufig lange vor dem Auftreten morphologisch und diagnostisch fassbarer Pathologien nachweisbar sind.
4. Die Flickerlichtstimulation stellt einen sicher standardisierbaren äußeren Einfluss dar, der wiederum objektive funktionelle Auswirkungen hat. Sobald ausreichende Erfahrungen und eine verlässliche Menge an Normwerten für das Verfahren gewonnen wurden, sind die Ergebnisse daher gut untereinander vergleichbar und kaum durch unkontrollierbare Fehlerquellen gefährdet.

5. Im Gegensatz zu anderen Verfahren zur Untersuchung der Mikrozirkulation, wie z. B. der Kapillarmikroskopie, ist die Inter-Observer-Reliabilität sehr gut und durch die standardisierte Stimulation evtl. weniger von nicht-kontrollierbaren Einflussgrößen abhängig, wie Temperatur, Einnahme von Pharmaka und Genussmitteln etc..
6. Flickerlicht-Applikation hat nur sehr geringe Prozesskosten. Sind die Anschaffungskosten für die Untersuchungseinrichtung amortisiert, ergibt sich daher eine sehr ökonomische Methode, präventiv-diagnostisch tätig zu sein.

2.4.2.9.2 Durchführung der RVA-Untersuchung

In dieser Untersuchung wurde das Gerät „RVA Research“ (Retinal Vessel Analyzer®) der Firma Imedos, Weimar, mit angeschlossenen Windows-PC und Befund-Drucker eingesetzt (Abbildung 31) [240].

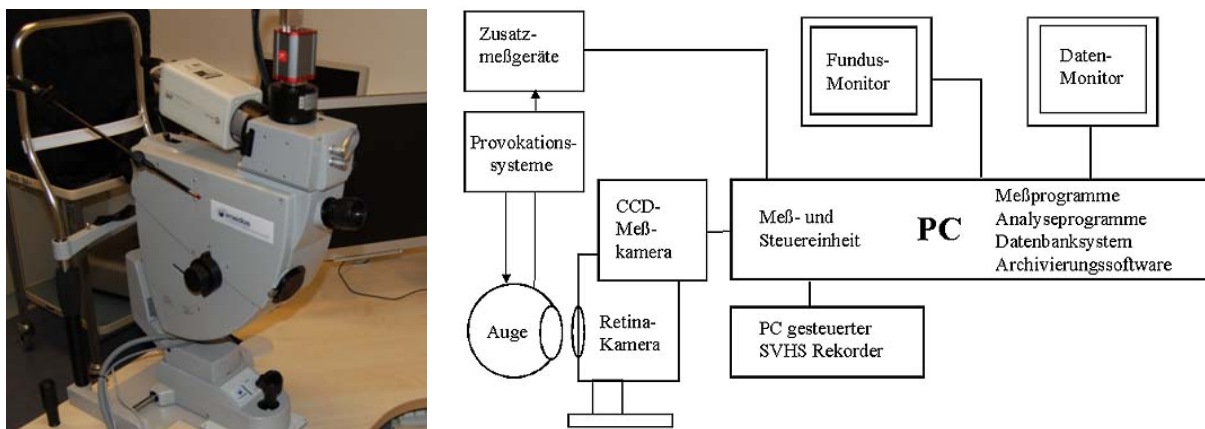


Abbildung 31: Retinal Vessel Analyzer® (li.) und Versuchsaufbau des RVA (re.) [215]

Es wurde jeweils ein Auge der Probanden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und untersucht. Dafür wurde die Pupille des zu untersuchenden Auges bereits im Rahmen der Spaltlampenuntersuchung mittels Tropicamid Augentropfen erweitert. Die Probanden sitzen auf der einen Seite des Gerätes und schauen auf eine Linse, Kopf und Auge sind über eine Kinn-Auflagefläche in der Höhe justierbar, sodass die Pupille exakt auf den Lichtweg eingestellt werden kann. Dazu blickt der Untersucher von der Rückseite des Gerätes durch das Untersucher-Okular und nimmt im weiteren Verlauf die Feinjustierung und Scharfstellung der Retina des Probanden vor, indem er das Gerät selber in allen Achsen des Raumes mit kleinen Bewegungen einstellen kann (analog dem Prinzip einer Spaltlampen-Justage mittels Untersucher-seitigem „Joystick“). Während der Untersuchung blickt der Proband mit einem Auge durch die Linse des Gerätes, während das nicht-untersuchte Auge eine rote Leuchtdiode (LED) fixiert, die neben dem Gerät angebracht ist. Damit soll die Fixation, und letztlich die Stabilität des mit der Kamera des Gerätes abgefilmten Retina-Bildes, auch während der Flicker-Perioden verbessert werden. Der Patient wird instruiert, während der gesamten Untersuchung die LED zu fixieren und die Augen möglichst weit offen zu lassen. Der zu erwartende Flicker-Reiz wird erklärt und über die derzeit noch eingeschränkte Aussagekraft dieses neuen Untersuchungsverfahrens aufgeklärt. Der Raum wird abgedunkelt und die Türen geschlossen, um Ablenkungen zu vermeiden. Ein Schema des technischen Versuchsaufbaus ist in Abbildung 31 wiedergegeben.

Sobald alle Vorbereitungen abgeschlossen sind, beginnt der Untersucher zunächst mit der statischen Gefäßanalyse. Hierbei werden auf einem mit dem RVA aufgezeichneten Fundusfoto (30°) die großen Arterien- und Venen-äste in einem bestimmten Bereich der Retina durch den Untersucher markiert (wobei die Erkennung durch die Software

assistiert wird) und daraus das Verhältnis der Arterien- und Venendurchmesser errechnet (A/V-Ratio/Quotient, Abbildung 32). Dieser Parameter stellt ein Maß für mikroangiopathische Veränderungen der Retina, z. B. auf der Basis von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus dar und wird zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos verwendet [241]. Werte $<0,9$ gelten als normal. Da sich in verschiedenen Studien nachweisen ließ, dass retinale mikroangiopathische Veränderungen einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität sind, ist er für die vorliegende Untersuchung von großem Interesse [242, 243]. Der Wert für die A/V-Ratio wird auf dem Untersuchungsbogen (Anhang VI) dokumentiert.

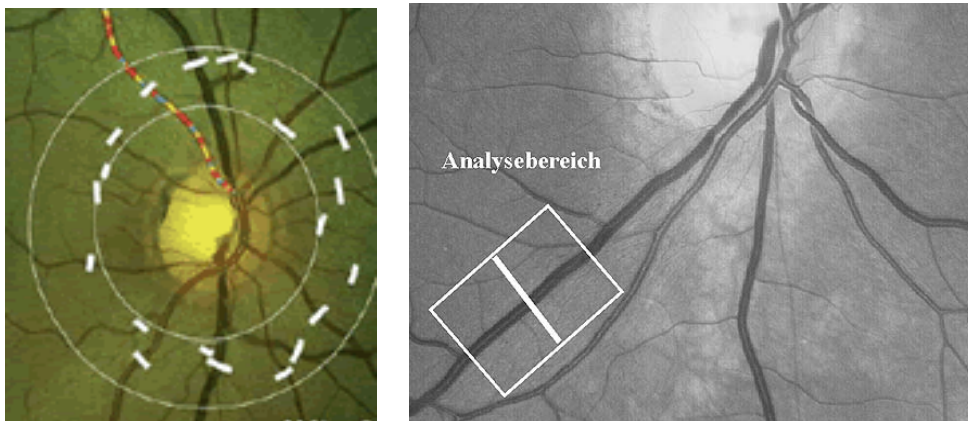


Abbildung 32: Fundus der Retina mit markierten Bereichen der Gefäßmessung zur Bestimmung der A/V-Ratio mit der RVA-Software VisualIS/VesselMap2® der Firma Imedos (li.) und Auswahl des Analysebereichs einer retinalen Vene (re.) [215]

Es folgt der dynamische Teil der Untersuchung. Es werden zunächst die zu untersuchenden Gefäßabschnitte (je ca. 1,5mm lange Abschnitte eines benachbarten großen Arterien- und Venenasts, Abbildung 32) durch den Untersucher ausgewählt. Im Verlauf der Untersuchung wird durch die Software des Gerätes sichergestellt, dass auch bei intermittierender Signal-Unterbrechung durch Lidschlag oder Augenbewegungen immer dasselbe Gefäßpaar gemessen wird. Am Ende der Messung lässt sich die Qualität der Untersuchung u.a. an der Anzahl valider Messpunkte ablesen, die auf diese Weise gewonnen werden konnten. Im Anschluss an den Auswahlvorgang kann die Messung gestartet werden. Sie beginnt mit einer 100s dauernden unbeeinflussten Ausgangsgefäßdurchmesser-Bestimmung (Baseline-Messung), bevor der Teststimulus in insgesamt 3 Zyklen appliziert wird. Jeder Zyklus besteht aus einer 20s dauernden Reizung mit monochromatischem (grünen) Flickerlicht und einer 80s dauernden Nachbeobachtungsphase. Das Flickern wird dabei durch eine rechteckige Unterbrechung des grünen Messlichts (530-600 nm Wellenlänge, 30°-Bildfeld) mit einer Frequenz von 12,5 Hz erzeugt. Während des gesamten Durchlaufs registriert die Software in den 25-mal pro Sekunde von der Untersuchungs-Kamera aufgezeichneten Bildern automatisch und in Echtzeit die Festlegung und Lage der Gefäßkanten, die Berechnung der Schräglage und des Durchmessers der Gefäße [215].

Die Werte, die in der Zeit von -30 bis -5 Sekunden vor Beginn der Flickerlichtstimulation gemessen werden, werden als „Baseline“-Wert für den nächsten Provokationszyklus gemittelt. Weiterhin werden, wie bereits beschrieben, Augenbewegungen erfasst und weitgehend korrigiert, um die Anzahl valider Messpunkte zu erhöhen. Die Ergebnisse der Messung werden als relative Messeinheiten (ME) angegeben, die beim Gullstrand'schen Normalauge Mikrometern (1ME = 1µm) entsprechen. Das Gullstrand'sche Normalauge ist ein gedachtes mittleres Normalauge, auf das sich alle Berechnungen der Empfindlichkeit, u.a. des Abbildungsmaßstabes beziehen. Wie bereits unter 2.4.2.9.1

beschrieben, spielen Abweichungen von diesen Idealmaßen für die relativen Werte jedoch keine Rolle. Aus den 3 Provokationszyklen wird eine mittlere Flickerreaktion für die Arterie und die Vene getrennt berechnet und kann grafisch dargestellt werden. Ein Befundausdruck (Anhang XI) wird erstellt, auf dem sich neben der Grafik (Abbildung 33) der mittleren Arterien- (rot) und Venenreaktion (blau) noch weitere Messdaten, Referenzwerte und Standardabweichungen für die Messung an der Arterie (Ausgangswert in ME, Anzahl der gültigen Messungen in Prozent, die maximale Dilatation und Konstriktion in Prozent sowie der daraus berechnete Scheitelwert) und der untersuchten Vene (Ausgangswert in ME, Anzahl der gültigen Messungen in Prozent und die maximale Dilatation in Prozent) befinden. Gleichzeitig erscheint eine Bewertung des Untersuchungsergebnisses am Dokumentende, die die Messergebnisse mit Daten eines Normkollektivs (grün-gestrichelte Referenzkurven auf der Messgrafik) vergleicht.

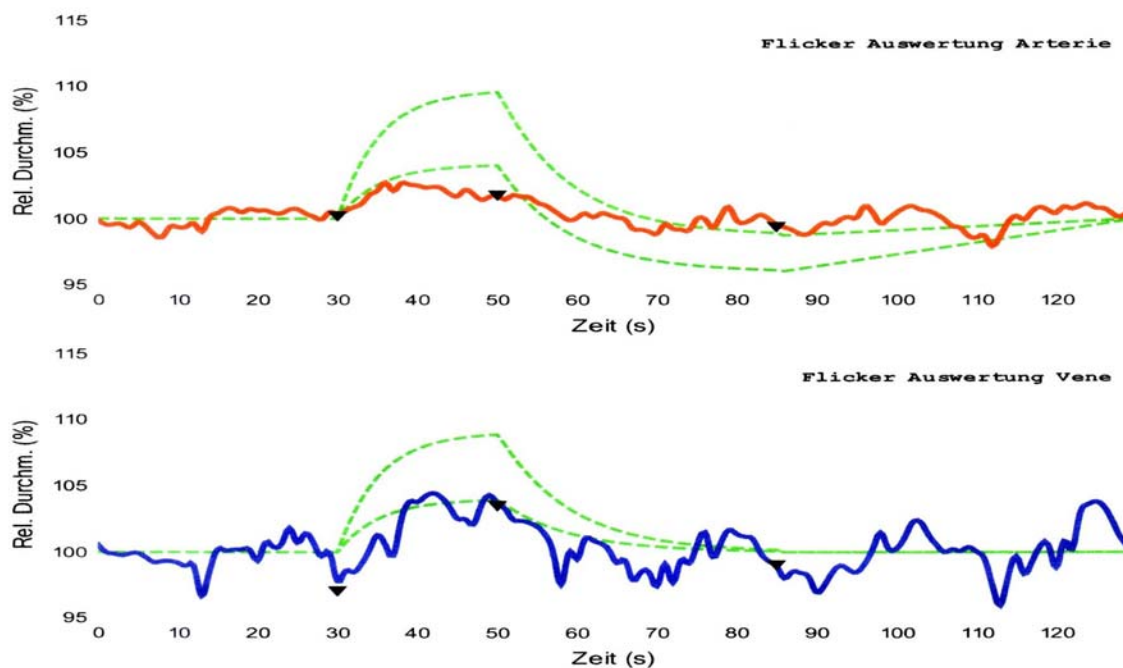


Abbildung 33: Gemittelte Gefäßreaktionen der 3 Provokationsstimuli mit Nachbeobachtungsphase

Rote Linie = Messergebnisse der Arterie; blaue Linie = Messergebnisse der Vene; grüne Linien = 95%-Konfidenzintervall eines Normkollektivs

2.4.3 Rheumatologische Untersuchung der Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Um die Stichprobe der Patienten mit RA mit der Gesamtpopulation der RA-Patienten in Deutschland zu vergleichen und so die Repräsentativität zu überprüfen, sowie die Prüfung von Korrelationen zwischen ophthalmologischen Untersuchungsergebnissen und Parametern der Krankheitsaktivität zu ermöglichen, wurden die Teilnehmer der Patientengruppe zusätzlich rheumatologisch untersucht und zu ihrer Erkrankung befragt. Dabei wurden z. B. allgemein gebräuchliche Parameter der Krankheitsaktivität, wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit oder die Anzahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke erhoben. Weiterhin kamen Instrumente der Selbsteinschätzung zum Einsatz und eine teilstandardisierte Medikamentenanamnese.

2.4.3.1 Überprüfung der Diagnose und Krankheitsdauer

Die Diagnose „Rheumatoide Arthritis“ wurde anhand der Anamnese der Patienten mit den ACR-Kriterien [21] für die Rheumatoide Arthritis erneut überprüft (siehe 1.1.5). Dabei musste zumindest einmal im Krankheitsverlauf eine ausreichende Anzahl (4 von 7) der Kriterien für die Klassifikation vorhanden gewesen sein. Es durfte weiterhin keine anamnestisch oder aktuell vorliegende andere entzündlich-rheumatische Erkrankung, Psoriasis, Borreliose, reaktive Arthritis oder chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) diagnostiziert worden sein. Das Datum der Erstdiagnose wurde, falls erinnerlich, erfasst, um die Krankheitsdauer abschätzen zu können.

2.4.3.2 Bestimmung der Krankheitsaktivität

2.4.3.2.1 Theoretische Grundlagen

Der Einschätzung der Schwere und Aktivität einer entzündlich-rheumatischen, chronisch-verlaufenden Erkrankung ist ein großer Teil der klinischen und epidemiologischen Forschung in der Rheumatologie gewidmet. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass die Erkrankungen des rheumatischen Formenkreis nie über ein einzelnes Kriterium, wie z. B. einen Laborparameter oder eine bildgebende Diagnostik allein charakterisierbar sind, sondern durch ihren systemischen Charakter eine Vielzahl von Organ- und Funktionsbereichen beeinträchtigen können. Man spricht von der „Krankheitslast“ („Burden of Disease“) einer Erkrankung und versucht damit die multiplen und mehrdimensionalen Auswirkungen zu beschreiben, die diese Krankheit, einschließlich der medizinisch-organpathologischen Aspekte, auf das Leben der Betroffenen ausübt. Neben objektivierbaren Befunden spielen für die Ermittlung der Krankheitslast subjektive Einschätzungen und anamnestische Daten eine große Rolle. Um dennoch standardisierte und vergleichbare Daten zur Messung von Studienergebnissen und zur epidemiologischen Beschreibung einer Patientengruppe gewinnen zu können, sind in der Rheumatologie in den letzten Jahrzehnten verschiedene „Instrumente“ und Indices zur Einschätzung der Krankheitsaktivität, der Funktionskapazität und des Krankheitsverlaufs (Remission) entwickelt, umfangreich getestet und eingesetzt worden.

Für die Rheumatoide Arthritis wurde von Mitgliedern des „American College of Rheumatology“ (ACR) und der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) zu Beginn der 1990er Jahre ein sogenanntes „Core Set“ definiert und ein jährlich tagendes Experten-Gremium ins Leben gerufen, das sich mit der Ergebnismessung in der Rheumatologie befasst („Outcome Measures in Rheumatology“, „OMERACT“ - ursprünglich gegründet als „Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials“). Dieses mittlerweile von der „World Health Organization“ (WHO) bzw. deren Subgremium der „International League Against Rheumatism“ (ILAR) ratifizierte „Core Set“ beinhaltet die folgenden Parameter [244, 245]:

- Anzahl der schmerzhaften Gelenke („tender joint count“ TJC)
- Anzahl der geschwollenen Gelenke („swollen joint count“ SJC)
- subjektives Schmerzniveau (patient's assessment of pain)
- Patienten- und Arzteinschätzung der Krankheitsaktivität (“patient's and physician's global assessments of disease activity”)
- Patienteneinschätzung der Funktionskapazität des Bewegungsapparates (“patient's assessment of physical function”) und ein

- Laborparameter, der der akute-Phase-Reaktion zugeordnet wird (= „Entzündungsparameter“, i.d.R. BSG oder CRP, s. 1.1.6.1)

Zusammen ergeben diese Parameter einen Überblick über den aktuellen Zustand eines Patienten mit RA und sind darüber hinaus in der Lage, relevante Veränderungen valide zu diskriminieren. Weitere Parameter zu erheben hat sich als überflüssig herausgestellt, entweder wegen fehlendem zusätzlichem Informationsgehalt, oder ihrer geringen Fähigkeit, sich verlaufsbedingt zu ändern [244, 245]. In den letzten Jahren konnte weiterhin nachgewiesen werden, dass insbesondere die (traditionell als wenig valide und reliabel geltenden) Selbstbeurteilungs-Parameter („Patient Self-Assessment“) eine teilweise höhere Aussagekraft für die Progression, die Schwere und die Mortalität einer RA haben, als laborchemische und radiologische Untersuchungsergebnisse. Lediglich für Langzeit-Beobachtungen wird die Relevanz von, z. B. radiologischen Verfahren zum Nachweis von Krankheitsschäden weiterhin betont [246].

2.4.3.2.2 Disease Activity Score 28

Um die Erhebung dieser Parameter in einem einzigen Index zusammenzufassen und damit einfach und schnell vergleichbare Werte zur Charakterisierung der Erkrankung eines Patienten mit RA zu gewinnen, wurden zunächst klassische Indices auf ihre Validität und Einsetzbarkeit in klinischen Studien überprüft [247]. Beruhend auf Studien [248, 249] die zeigen konnten, dass die Untersuchung von nur 28 Gelenken (Abbildung 34) ebenso valide und änderungssensibel ist, wie umfassendere „Joint-Counts“, wurde schließlich der „Disease Activity Score 28“ (score=Punktzahl/Auswertung, disease activity=Krankheitsaktivität) verabschiedet [250].

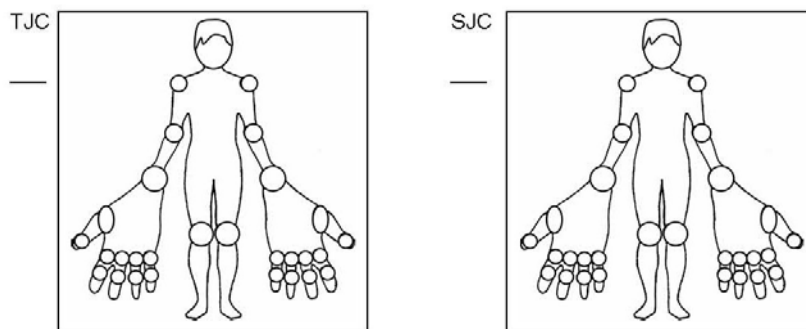


Abbildung 34: Gelenkmannequins zur Dokumentation der Anzahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke

Damit wurde ein Parameter geschaffen, der bis heute für die klinische und forschende Rheumatologie von großer Bedeutung ist und sich insbesondere unabhängig von der Krankheitsdauer verhält [251]. Zur Beurteilung, Erfassung und Dokumentation der individuellen Krankheitsaktivität und des Krankheitsverlaufes bei Rheumatoider Arthritis hat sich der DAS-28 als aussagekräftiges Messinstrument bewährt. Aufgrund der guten Nachvollziehbarkeit des DAS-28 können auch unterschiedliche Untersucher die mit dem DAS-28 erhobenen Befunde miteinander vergleichen und zur Erfolgsbeurteilung der medizinischen Behandlung einsetzen.

Der DAS-28 (Messung an 28 von der EULAR genau festgelegten Gelenken nach standardisierten Kriterien) setzt sich aus folgenden Einzelkriterien zusammen:

- Anzahl der geschwollenen (SJC, n/28) und
- der druckschmerzhaften Gelenke (TJC, n/28),

- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in der ersten Stunde in mm oder CRP in mg/dl (DAS 28-ESR bzw. DAS 28-CRP [252]) sowie das
- Patientenurteil zur Krankheitsaktivität bzw. dem allgemeinen Gesundheitszustand („Global Health“) auf einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS-GH).

Zur Erhebung des DAS-28 wurde bei jedem Patienten eine rheumatologische Gelenkuntersuchung der 28 in den Score einfließenden Gelenke (Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, Metacarpophalangeal- (MCP I-V), proximale Interphalangeal- (PIP I-V) und Kniegelenke beidseits) durchgeführt und auf dem Untersuchungsbogen an einem Gelenkmannequin dokumentiert (TJC und SJC, Abbildung 34, Anhang VI). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) wurde mittels S-Sedivetten® und Sedivetten®-Ständer bestimmt (Abbildung 35). Die Ermittlung der subjektiven Krankheitsaktivität (VAS-GH) geschah mittels einer numerischen Rating-Skala (Abbildung 36), deren Wert mit 10 multipliziert in die Berechnung eingeht (analog dem Verfahren zur Schmerzniveau-Messung, siehe 2.4.3.2.3). Danach wurde der DAS 28 Wert über die folgende Formel aus den Einzelwerten bestimmt:

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

Nach Abschluss der Untersuchung wird das auf diese Art und Weise ermittelte Ergebnis mit einer Punktzahl zwischen 0-10 beschrieben. Die aktuelle Krankheitsaktivität kann dann folgendermaßen bewertet werden [253]:

- Ein Wert zwischen 0 und 2,6 entspricht einer fehlenden Krankheitsaktivität und
- von 2,6 bis 3,2 spricht man von einer geringen Krankheitsaktivität.
- Ein Wert zwischen 3,2 und 5,1 entspricht einer mittleren Krankheitsaktivität,
- Werte oberhalb von 5,1 entsprechen eine hohen Krankheitsaktivität.

Weiterhin kann mit zwei aufeinanderfolgenden DAS-Werten der Verlauf beurteilt werden [253]:

- 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

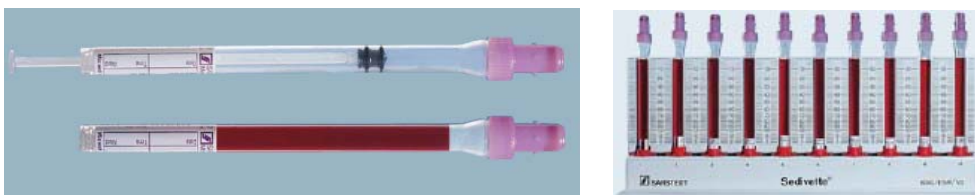


Abbildung 35: S-Sedivetten® (li.) und Sedivetten®-Ständer (re.) mit Skalierung zum Ablesen der Blutsenkungsgeschwindigkeit der Firma Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland [254]

2.4.3.2.3 Ermittlung der subjektiven Patienteneinschätzungen (Schmerz, Gesundheitszustand)

Neben den unter 2.3 genannten Fragebögen zu Komorbiditäten und dem Nikotinkonsum wurden den Patienten mit Rheumatoider Arthritis weitere Fragen zur Vervollständigung vorgelegt, um das subjektive Schmerzniveau, die

anamnestische Funktionskapazität und die aktuelle subjektive Krankheitsaktivität zu erfassen. Dafür wurden klassische Instrumente für die Selbsteinschätzung („Self-Assessment“) rheumatologischer Patienten gewählt. Die Fragen beziehen sich alle auf den Zeitraum der letzten 7 Tage, was in den Instruktionen teilweise durch zusätzliche Unterstreichung hervorgehoben wird. Das aktuelle Schmerzniveau wurde mittels einer 11-stufigen numerischen Rating-Skala (NRS-11, „Algometer“) erfasst (Abbildung 36, Anhang IV): Der Parameter „Schmerz in den letzten 7 Tagen“ kann hier Werte von 0 („keine Schmerzen“) bis 10 („unerträgliche Schmerzen“) annehmen. Die Verwendung einer NRS ist methodisch einfacher und das Ergebnis unabhängiger vom Bildungsgrad der Probanden, als die Verwendung einer klassischen „visuellen Analog-Skala“ (VAS), bei vergleichbarer Validität und Reliabilität [255, 256].

Als weiterer Parameter der aktuellen Krankheitsaktivität wurde die selbst eingeschätzte Morgensteifigkeit (siehe 1.1.3) in Minuten erfragt.

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...



Wie würden Sie Ihre derzeitige Krankheitsaktivität beschreiben?

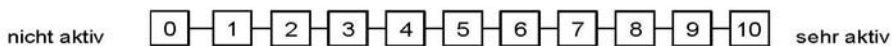


Abbildung 36: Ausschnitt aus dem Patientenfragebogen mit NRS zu Schmerz und Krankheitsaktivität

2.4.3.2.4 Funktionsfragebogen Hannover

Die Einschränkung der Funktionskapazität wurde mittels eines vollstandardisierten Fragebogens bestimmt (Anhang V). Der im deutschen Sprachraum regelhaft in der klinischen und epidemiologischen rheumatologischen Forschung angewandte „Funktionsfragebogen Hannover“ (FFbH) wurde bereits vor über 20 Jahren entwickelt und hat sich bis heute, auch im Vergleich mit verschiedenen moderneren Instrumenten, z. B. der aus dem Englischen übersetzten deutschen Version des „Health Assessment Questionnaire“ als praxisnah, zeitökonomisch und valide erwiesen [257, 258]. Mit den 18 Items des FFbH soll die durch rheumatische Erkrankungen eingeschränkte funktionelle Kapazität bei lebenspraktisch relevanten Alltagstätigkeiten („Aktivitäten des täglichen Lebens“, ATL) erfasst werden. Ursprünglich wurde für Patienten mit Rückenschmerzen (FFbH-R) und Patienten mit polyartikulären Krankheitsbilder (FFbH-P) je 12 Items definiert, die kombiniert in der hier vorgelegten Version auch Bestandteil der Kerndokumentation der regionalen Rheumazentren der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie sind. Dabei werden u.a. die folgenden Bereiche berücksichtigt: Mobilität, persönliche Hygiene, An- und Ausziehen, Gegenstände ergreifen und Gegenstände bewegen. Die Beantwortung erfolgt auf einer 3-Punkte-Skala, für die verschiedene Punktwerte vergeben werden („Ja“= 2 Punkte, „Ja, aber nur mit Mühe“= 1 Punkt, „Nein, oder nur mit fremder Hilfe“= 0 Punkte). Die Auswertung erfolgt mittels Addition der einzelnen Punktwerte und Division durch 36 (=max. Punktwert), wobei ein relativer Wert in Prozent ausgegeben wird. Hat der Proband in keiner Frage eine Einschränkung angegeben, also alle Fragen mit „Ja“ beantwortet, beträgt seine „Funktionskapazität“ demnach 100%. Wurde hingegen bei jedem Item die Antwort „Nein, oder nur mit fremder Hilfe“ gegeben, entspricht dies einem FFbH von 0%.

2.4.3.3 Erhebung weiterer Parameter

Da alle genannten Parameter zur Krankheitsbeschreibung bei RA und insbesondere die Entzündungsaktivität von der aktuellen und stattgehabten Therapie abhängig sind, wurde eine kurze Medikamentenanamnese erhoben. Dabei wurden insbesondere die aktuellen und stattgehabten „Basistherapeutika“ (siehe 1.1.8) dokumentiert. Aufgrund der Vielzahl an möglichen Kombinationen und der teilweise umfangreichen Anamnesen ist hier eine standardisierte Erfassung und statistische Auswertung jedoch nur eingeschränkt möglich. Es wurden die Zeit seit Beginn der aktuellen Basistherapie, die aktuelle Dosierungs- und Applikationsform, vorhergegangene Basistherapien und die Gründe für deren Absetzen mündlich erfragt und dokumentiert. Die Patienten werden in Gruppen unterteilt, die eine Unterscheidung der aktuellen Basistherapie berücksichtigt.

2.5 Auswertung

Die Archivierung der Daten erfolgte zur übersichtlichen Darstellung mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2003 (Firma Microsoft, Redmond, USA). Die Ergebnistabellen wurden in das Programm „Statistical Program for the Social Sciences“ für Windows, Version 15 (Firma SPSS Inc., Chicago, USA) importiert und zur weiteren statistischen Auswertung vorbereitet. Zunächst wurden die Ergebnisse (Median, Mittelwerte, Standardabweichung, Perzentilen, Spannweite) innerhalb der einzelnen Gruppen tabellarisch und grafisch dargestellt (deskriptive Statistik). Dann wurde geprüft, ob bei den Daten eine Normverteilung vorlag. Da psychophysische Untersuchungen zu ungleichmäßigen Verteilungen führen, wurden nicht-parametrische Tests verwendet. Zum Vergleich zweier Gruppen (Teststatistik) kam bei qualitativen Merkmalen der χ^2 -Test (Student-T-Test) zum Einsatz, der multiple U-Test (Mann-Whitney) wurde für quantitative Merkmale verwendet. Dieser Test basiert auf Rängen und entspricht dem t-Test für unverbundene Stichproben. Als weiterer nichtparametrischer Test diente der Wilcoxon-Rangsummen-Test zur Feststellung von Unterschieden zwischen zwei verbundenen Stichproben, z. B. bei den Vergleichen zwischen dem rechten und dem linken Auge eines Probanden.

Bei den Resultaten ist jeweils die Wahrscheinlichkeit p angegeben worden, wobei immer von der Nullhypothese (N_0) ausgegangen wurde. Ist der p -Wert $<0,05$, wird das Ergebnis als signifikant angesehen. Das heißt, dass die Nullhypothese in diesem Fall abgelehnt wurde. Der Fehler 2. Art ist dann kleiner 5%. Unter dem Fehler 2. Art oder β -Fehler wird die Wahrscheinlichkeit verstanden, mit der tatsächliche Merkmalsunterschiede zwischen zwei Gruppen nicht erkannt werden [259].

Da in dieser Studie mehrere Gruppen untereinander unterschieden werden sollten, ist die Irrtumswahrscheinlichkeit zu berücksichtigen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler 1. Art zu begehen, also eine Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der „Power“ (engl. „Kraft“), um die Aussagekraft eines „signifikanten“ Ergebnisses weiter zu charakterisieren. Bei der Berechnung der Stichprobengröße wurde von einer „Power“ von 10% ausgegangen, d.h., dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% die Nullhypothese zu Recht abgelehnt werden darf [259].

Die Auswahl der Tests sowie die statistischen Berechnungen entstanden in Übereinstimmung mit Herrn PD Dr. rer. nat. Dr. med. W. Hopfenmüller, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Hochschulmedizin Berlin.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich der Patienten- und Kontrollgruppe

Die Probanden der Kontrollgruppe wurden als „Partner“ zu den bereits eingeschlossenen Teilnehmern der Patientengruppe nach Alter und Geschlecht selektiert („Matching“). Die Gruppen unterscheiden sich daher bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung nicht signifikant. Durch Ein- und Ausschlusskriterien wurde die Stichprobe bezüglich relevanter Nebenerkrankungen, pathologischer vaskulärer und ophthalmologischer Befunde und Risikofaktoren weiter homogenisiert. Die folgenden Ergebnisdarstellungen sollen die relativ gute Strukturgleichheit der Patienten- und Kontrollgruppe bzgl. der genannten Parameter demonstrieren. Lediglich bei der Auswertung der Nikotinkonsumanamnese ist ein klarer Unterschied zwischen beiden Gruppen zu verzeichnen.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 25 Patienten (w:m 22:3, Alter 34 - 63 LJ, Durchschnittsalter \pm Standardabweichung = $50,2 \pm 7,55$ LJ) und 22 Kontrollprobanden (w:m 20:2, Alter 27 - 60 LJ, Durchschnittsalter \pm Standardabweichung = $48,8 \pm 8,46$ LJ) untersucht. Die Gruppen unterscheiden sich bzgl. der Alters- und Geschlechterverteilung nicht signifikant ($p=0,839$, Tabelle 3, Abbildung 37). Die geringe Anzahl männlicher Patienten (12%), die sich an der Studie beteiligten, entspricht dem Anteil männlicher Kandidaten (13%), die nach der Datenbankanalyse angeschrieben wurden (siehe 2.2.1). Diese Geschlechterverteilung ist einerseits auf das deutlich häufigere Auftreten von Rheumatoider Arthritis bei Frauen (65-75% der RA-Patienten, siehe epidemiologische Daten unter 1.1.1) sowie möglicherweise auf lokale und methodische Einflüsse zurückzuführen. Mögliche Ursachen sind z.B. die Geschlechts-Struktur des Patientenklientels der Schlosspark-Klinik, eine erhöhte Rate an vorhandenen Komorbiditäten bei männlichen RA-Patienten, die die Einladung zur Studienteilnahme verhinderten usw.. Auch der Anteil männlicher Interessenten für die Teilnahme als gesunde Kontrollperson war deutlich geringer (20,4%, $m=10$ von $n=49$), wobei hier die Rekrutierung durch Aushänge in der Klinik zu einer Verzerrung geführt haben kann (hoher Anteil weiblicher Arbeitnehmer). Analog zur Patientengruppe wurden nur wenige männliche Kontrollprobanden in die Untersuchung aufgenommen (11%).

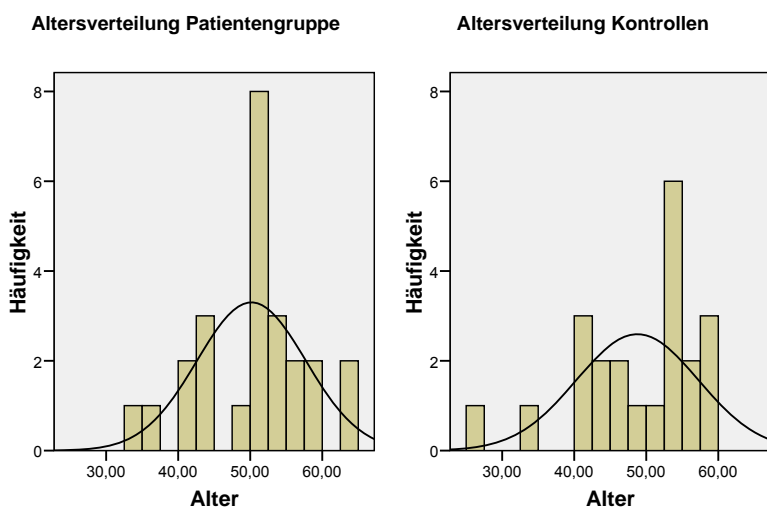


Abbildung 37: Histogramme des Altersprofils beider Gruppen mit Normalverteilungskurve

Tabelle 3: Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten- und Kontrollgruppe

Geschlecht		Altersverteilung (Alter in Jahren)		
		Patienten	Kontrollen	Total
m	N	3 (12%)	2 (11%)	5
	Mittelwert	52,3333	47,5000	50,4000
	Median	51,0000	47,5000	49,0000
	Minimum	43,00	46,00	43,00
	Maximum	63,00	49,00	63,00
	Spannweite	20,00	3,00	20,00
	Std. Abweichung	10,06645	2,12132	7,66812
w	N	22 (88%)	20 (89%)	42
	Mittelwert	49,8636	48,9000	49,4048
	Median	51,5000	53,0000	52,0000
	Minimum	34,00	27,00	27,00
	Maximum	63,00	60,00	63,00
	Spannweite	29,00	33,00	36,00
	Std. Abweichung	7,40203	8,87279	8,04881
Total	N	25	22	47
	Mittelwert	50,1600	48,7727	49,5106
	Median	51,0000	52,0000	51,0000
	Minimum	34,00	27,00	27,00
	Maximum	63,00	60,00	63,00
	Spannweite	29,00	33,00	36,00
	Std. Abweichung	7,55359	8,46242	7,93416
	Mann-Whitney	p= 0,839		

3.1.2 Biophysische Parameter und Verteilung des Atherosklerose-Risikofaktors „ehemaliger Nikotinkonsum“

Der Unterschied der Patienten- und Kontrollgruppe bzgl. des körperlichen Masse-/Größenverhältnisses und des mittleren arteriellen Blutdrucks ist nicht signifikant ($p=0,881$ bzw. $p=0,78$, Tabelle 4).

Tabelle 4: Body Mass Index (BMI) und mittlerer arterieller Druck (MAD) im Gruppenvergleich

	BMI			MAD		
	Patienten	Kontrollen	Total	Patienten	Kontrollen	Total
N	25	22	47	25	22	47
Mittelwert	25,5208	25,1334	25,3395	93,2400	92,7727	93,0213
Median	24,6230	24,1672	24,1672	93,0000	92,5000	93,0000
Minimum	17,30	21,22	17,30	77,00	83,00	77,00
Maximum	36,51	34,05	36,51	117,00	117,00	117,00
STD	4,42030	3,34383	3,91624	9,94267	8,36621	9,14256
Mann-Whitney	$p=0,881$			$p=0,78$		

In der Patientengruppe findet sich ein deutlich höherer Anteil an ehemaligen Rauchern (68% vs. 40,9%). Die Befragung nach dem Zeitpunkt des Konsumendes und der Gesamtzahl der Konsumjahre zeigt, dass sich die ehemaligen

Raucher in den beiden Gruppen diesbezüglich nicht-signifikant voneinander unterscheiden ($p=0,916$ bzw. $p=0,833$, Tabelle 5).

Tabelle 5: Anteil der ehemaligen Raucher in der Patienten- und Kontrollgruppe, Zeit seit dem Ende und Anzahl der Jahre bei zurückliegendem Zigarettenkonsum

	Zigaretten-Konsum früher in Jahren		Zeit seit dem Aufhören in Jahren	
	Patienten	Kontrollen	Patienten	Kontrollen
N	17 (68%)	9 (40,9%)	17 (68%)	9 (40,9%)
Mittelwert	17,2941	15,8889	9,8235	10,4444
Median	12,0000	15,0000	7,0000	7,0000
Minimum	1,00	3,00	1,00	2,00
Maximum	42,00	30,00	30,00	30,00
STD	12,15918	8,56511	8,49438	9,68389
Mann-Whitney	p= 0,916		p= 0,833	

3.1.3 Ophthalmologische Charakterisierung der Gruppen im Vergleich

In Tabelle 6 werden die Untersuchungsergebnisse der Routine-Augenuntersuchungen vergleichend dargestellt. Die Messungen der automatisierten Refraktometrie (sphärisches Äquivalent), des Visus mit und ohne Korrektur, dem Exkavations-Papillen-Verhältnis (CDR) und dem Augeninnendruck (gemessen mit dem Goldmann-Tonometer) des rechten und linken Auges wurden zunächst mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Es wurden keine signifikanten Seitenunterschiede gefunden (Wilcoxon $p>0,05$; siehe Tabelle 6), sodass jeweils ein Durchschnittswert für beide Augen gebildet wurde, mit dem sich die Patienten- und Kontrollgruppe einfacher vergleichen ließen. Es ergibt sich in keinem der untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney $p>0,05$; siehe Tabelle 6). Da sehr strenge Ausschlusskriterien bezüglich des Visus, der Papillenexkavation und des Augeninnendrucks für diese Studie festgelegt wurden, waren die Werte bei allen Studienteilnehmern unauffällig und lagen im Normbereich. Bei 5 Patienten (20%) und 4 Probanden (18,2%) wurde im Panel-D15-Test Hinweise für eine leichte Rot-Grün-Schwäche (ausgeprägte (> 5) Verwechslungen ohne typische Achse) gefunden, gravierende Farbfehlsichtigkeiten führten zum Ausschluss.

Tabelle 6: Ophthalmologische Untersuchungsparameter im Gruppenvergleich

		sphärisches Äquivalent [dpt]	Vcc (Visus korrigiert)	Vsc (Visus unkorrigiert)	CDR (Cup/Disc- Ratio)	Augeninnen- druck [mmHg]
N	Patienten	25	25	25	25	25
	Kontrollen	22	22	22	22	22
Mittelwert	Patienten	-,3925	1,0380	,7630	,3330	11,5060
	Kontrollen	-,4182	1,0716	,7955	,3114	12,0682
Median	Patienten	-,2500	1,0000	,8000	,3000	11,0000
	Kontrollen	-,4688	1,0500	,8500	,3000	12,0000
Minimum	Patienten	-3,13	,75	,15	,00	7,00
	Kontrollen	-3,06	,95	,20	,10	8,50
Maximum	Patienten	1,50	1,30	1,13	,58	16,15
	Kontrollen	2,75	1,40	1,13	,55	16,00
Spannweite	Patienten	4,63	,55	,98	,58	9,15
	Kontrollen	5,81	,45	,93	,45	7,50
STD	Patienten	1,25941	,11617	,24676	,15954	2,08038
	Kontrollen	1,42810	,10359	,29547	,12241	2,09475
Wilcoxon (Seitenvergleich)	p=	sph.: 0,408 cyl.: 0,843	0,632	0,288	0,055	0,259
Mann-Whitney (Gruppenvergleich)	p=	0,782	0,359	0,390	0,490	0,409

3.2 Charakteristika der Patientengruppe

Alle Patienten haben aufgrund der Einschlusskriterien einen erhöhten CCP-Antikörper-Titer, die absolute Höhe schwankt dabei interindividuell und zusätzlich aufgrund verschiedener Bestimmungsmethoden (siehe 3.2.2). Ein positiver Rheumafaktor-Nachweis ließ sich bei 17 Patienten (68%) aus den vorliegenden Unterlagen erheben, 6 Patienten (24%) sind „seronegativ“, bei 2 Patienten gibt es diesbezüglich keine Daten. Zunächst wird im Folgenden ein Vergleich einiger Charakteristika der Patientengruppe mit Daten eines RA-Register angestellt, um die Repräsentativität der Stichprobe zu evaluieren.

3.2.1 Vergleich mit den Daten der Kerndokumentation

Die Kerndokumentation (KD) des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) ist ein nationales, vom Ministerium für Bildung und Forschung gefördertes Register. Sie wird bundesweit von der Arbeitsgemeinschaft regionaler Rheumazentren organisiert und in den einzelnen Einrichtungen durchgeführt. Patienten werden bei ihrem Besuch in einem an die KD angeschlossenen Rheumazentrum (RZ) einmal jährlich standardisiert befragt und untersucht. Die statistische Auswertung erfolgt zentral im DRFZ, Berlin, die Datenübermittlung kann mittlerweile online über spezielle Dokumentations-Software stattfinden. Die Kerndokumentation der Patienten der Rheuma-Ambulanz der Schlosspark-Klinik (Amb. SPK), des regionalen Rheumazentrums Berlin (RZ Berlin, bestehend aus den rheumatologischen Kliniken/Abteilungen der Charité - Universitätsmedizin Berlin, des Immanuel-Krankenhauses, der Schlosspark-Klinik und der dokumentierenden, internistisch-rheumatologischen Praxen Berlins) und aller regionalen Rheumazentren Deutschlands wurden hier als Vergleichspopulationen mit der Patientengruppe verglichen (Werte aus dem Jahr 2003, Tabelle 7). Es lassen sich die folgenden Schlussfolgerungen ableiten:

- Das Durchschnittsalter der Patientengruppe (Durchschnittsalter \pm Standardabweichung = $50,2 \pm 7,55$ LJ) ist etwas jünger als das Durchschnittsalter der anderen RA-Patienten-Kohorten
- Die durchschnittliche Krankheitsdauer liegt in der Patientengruppe mit $6,56 \pm 4,48$ Jahren (Min./Max.: 1/18 Jahre) über den Werten der Schlosspark-Klinik (4,1 Jahre), aber unter dem Berliner- und dem Bundesdurchschnitt (9,5 bzw. 9,8 Jahre)
- Die Werte der Patientenselbsteinschätzung („Self-Assessment“, siehe 2.4.3.2.3) unterscheiden sich nur gering. Allerdings ist ein Trend zu besseren Werten, i.S. geringerer Schmerzen, eines besseren Gesundheitszustandes und höherer Funktionskapazität vorhanden, der sich z. B. am höheren Durchschnittswert des FFbH ablesen lässt (74% Funktionskapazität vs. 69,9%/67,6%/69,9%)
- Die eingenommenen Basistherapien unterscheiden sich sowohl vom Profil der regionalen, als auch der Gesamtzahl aller deutschen Zentren. Dabei ist eine Verschiebung zugunsten der aggressiveren Therapieformen, wie Kombinationstherapien mit MTX und Biologika-Therapie erkennbar (36% vs. 10,5%/17,5%/23,7%).
- MTX-Monotherapie wurde dahingegen in der Studienpopulation deutlich seltener angegeben, als in den Vergleichsgruppen (24% vs. 49,3/40/40,1%).
- In diesen beiden Charakteristika unterscheidet sich die Stichprobe deutlich im Vergleich zur Gesamtpopulation der Patienten mit Rheumatoider Arthritis der Schlosspark-Klinik. Bzgl. des Anteils an Patienten ohne Basistherapie entspricht die Patientengruppe den Werten der Schlosspark-Klinik (je ca. 20%), liegt damit jedoch deutlich über dem Bundesdurchschnitt (11,6%).

Tabelle 7: Vergleich der Patientengruppe mit den Daten der Kerndokumentation [260]

	Patienten- gruppe		RA-Patienten der Rheumazentren (RZ)					
			Ambulanz SPK		RZ Berlin		Alle RZ in Deutschland	
Durchschnitts- alter	N	Jahre	N	Jahre	N	Jahre	N	Jahre
in Jahren	25	50,2	551	57,8	2352	60,0	12302	59,6
Durchschnittliche Krankheitsdauer								
in Jahren	25	6,6	259	4,1	1719	9,5	10180	9,8
Krankheitsdauer in Jahren	N	%	N	%	N	%	N	%
≤2	6	24	200	39,1	313	16,6	1813	16
2-5	7	28	149	29,2	427	22,6	2142	19
5-10	7	28	90	17,6	423	22,4	2739	24,2
>10	5	20	72	14,1	725	38,4	4604	40,8
NRS Schmerz	N	%	N	%	N	%	N	%
0-1	5	20	65	13	209	12	1286	13
2-4	9	36	1444	29	614	34	3388	34
5-7	9	36	186	38	674	38	3646	37
8-10	2	8	100	20	296	17	1543	16
NRS Gesundheits- zustand	N	%	N	%	N	%	N	%
0-1	5	20	45	9	138	8	973	10
2-4	11	44	158	32	656	36	3612	36
5-7	7	28	194	39	723	40	3898	39
8-10	2	8	96	19	282	16	1439	15
FFbH	N	%	N	%	N	%	N	%
≤50	5	20	126	25	489	27	2288	23
>50-70	5	20	104	21	389	21	2126	21
>70-100	15	60	269	54	941	52	5664	56
Mittlerer FFbH	25	74,0	499	69,9	1819	67,6	10078	69,9
Aktuelle Basistherapie	N	%	N	%	N	%	N	%
keine	5	20	60	19,6	272	14,4	1029	11,6
MTX	6	24	151	49,3	756	40	3562	40,1
BT ≠ MTX	5	20	63	20,6	463	26,2	1965	22,2
MTX-Kombination	6	24	23	7,5	247	11,7	1498	16,9
Biologikum	3	12	9	3	108	5,8	604	6,8

3.2.2 CCP-Werte

Die Methode zur Auswahl der Patientengruppe wird unter Abschnitt 2.2.1 beschrieben. Die abgefragten Labordaten stammen aus dem Zeitraum der Jahre 2004 bis 2007. In dieser Zeit wurden, aufgrund des Innovationsprozesses bei der recht jungen CCP-AK-Diagnostik, insgesamt 3 unterschiedliche Testkits zur Bestimmung der CCP-Antikörpertiter im Patientenserum eingesetzt. Die individuellen CCP-Werte der Patienten sind daher unterschiedlich zu inter-

pretieren und haben 3 verschiedene obere Normgrenzen (<7U/l: n= 7, <10U/l: n= 13, <25U/l: n= 5). Um dennoch eine Vergleichbarkeit über die Höhe der CCP-Werte herzustellen, wurden diese in Relation zur oberen Grenze des Normbereichs gesetzt und als ein Vielfaches dessen ausgedrückt (Abbildung 38, Tabelle 8).

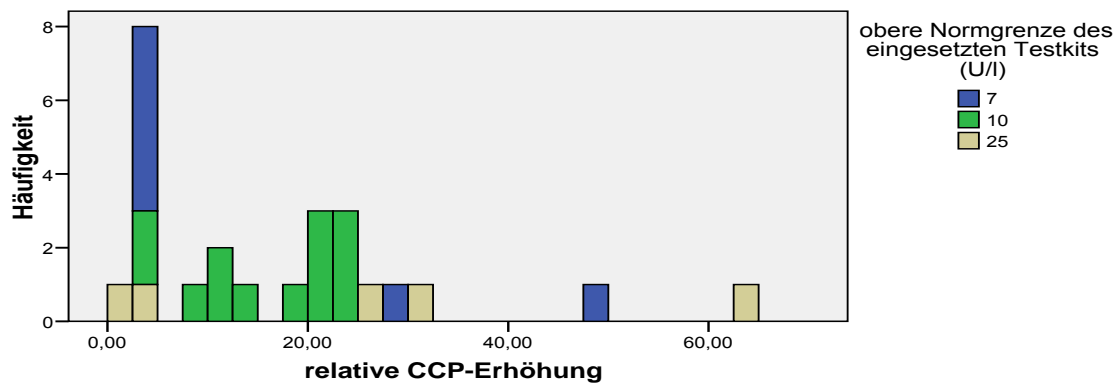


Abbildung 38: CCP-Erhöhung, ausgedrückt als Vielfaches des jeweiligen Normwertes der drei verschiedenen CCP-Testkits

Tabelle 8: CCP-Werte mit oberer Normgrenze und weitere rheumatologische Parameter der Patientengruppe

Pat.	G	Alter (Jahre)	CCP-AK-Titer (IU/l)	Normal-Wert (IU/l)	relative CCP-Erhöhung	Rheuma-Faktor	Krankheits-Dauer (Jahre)	Basis-Therapie
P01	w	41	34	7	4,86	positiv	2	symptomatisch
P02	w	52	27	25	1,08	negativ	2	symptomatisch
P03	w	50	28	7	4	positiv	2	symptomatisch
P04	w	42	131	10	13,1	positiv	2	symptomatisch
P05	w	35	1600	25	64	positiv	5	symptomatisch
P06	w	54	26	10	2,6	negativ	12	DMARD ≠ MTX
P07	w	51	217,41	10	21,74	positiv	4	DMARD ≠ MTX
P08	w	48	650	25	26	positiv	6	DMARD ≠ MTX
P09	w	34	340	7	48,57	positiv	8	DMARD ≠ MTX
P10	w	63	34,6	10	3,46	positiv	11	DMARD ≠ MTX
P11	m	43	124,93	10	12,49	positiv	1	MTX wöchentlich
P12	w	54	218,05	10	21,8	positiv	2	MTX wöchentlich
P13	w	52	99	10	9,9	n.a.	4	MTX wöchentlich
P14	m	63	30	7	4,29	n.a.	4	MTX wöchentlich
P15	w	58	234,52	10	23,45	positiv	10	MTX wöchentlich
P16	m	51	186,38	10	18,64	positiv	11	MTX wöchentlich
P17	w	57	92,2	25	3,69	positiv	3	Komb. mit MTX
P18	w	50	203	7	29	negativ	4	Komb. mit MTX
P19	w	58	116,7	10	11,67	positiv	5	Komb. mit MTX
P20	w	44	18	7	2,57	positiv	9	Komb. mit MTX
P21	w	53	228,18	10	22,82	negativ	10	Komb. mit MTX
P22	w	50	804	25	32,16	negativ	18	Komb. mit MTX
P23	w	52	24	7	3,43	negativ	7	Biologikum
P24	w	56	210,45	10	21,04	positiv	7	Biologikum
P25	w	43	237,68	10	23,77	positiv	15	Biologikum

„DMARD ≠ MTX“: anderes antirheumatische Basistherapeutikum als Methotrexat; „MTX wöchentlich“: Monotherapie mit Methotrexat; „Komb. mit MTX“ Methotrexat und anderes Basistherapeutikum in Kombination; „Biologikum“: z.B. Therapie mit Antikörpern gegen TNFα

3.2.3 Werte der Patientenselbstbeurteilung

Bei der Auswertung der Selbstbeurteilungsparameter (Tabelle 9) fällt auf, dass die Patientengruppe durch relativ niedrige Aktivitäts- und gute Funktionsparameter gekennzeichnet ist. Die Schmerz- (Mittelwert $3,92 \pm 2,41$) und Krankheitsaktivitäts- bzw. Gesundheitszustandsskalen (Mittelwert $3,8 \pm 2,4$) wurden von keinem Probanden mit dem Maximalwert 10 angekreuzt, die Mittelwerte liegen unter 4 (Abbildung 39). Mehr als die Hälfte der Patienten haben weiterhin eine niedrige Morgensteifigkeit unter 30 Minuten (Mittelwert $27,88 \pm 28,76$) und eine relativ gute Funktionskapazität $>70\%$ im FFbH (Mittelwert $74\% \pm 24,92\%$, Abbildung 40).

Tabelle 9: Selbstbeurteilungsparameter der Patientengruppe

	NRS Schmerz	NRS Allg. Gesundheit	MST (Min)	FFbH (%)
N	25	25	25	25
Mittelwert	3,9200	3,8000	27,8800	74,00
Median	4,0000	4,0000	20,0000	77,78
Minimum	,00	,00	,00	6,00
Maximum	8,00	8,00	90,00	100,00
Spannweite	8,00	8,00	90,00	94,00
STD	2,41385	2,41523	28,75662	24,921

„NRS“: Numerische Rating-Skala (0-10); „MST“: Morgensteifigkeit der Gelenke in Minuten; „FFbH“: Funktionsfragebogen Hannover

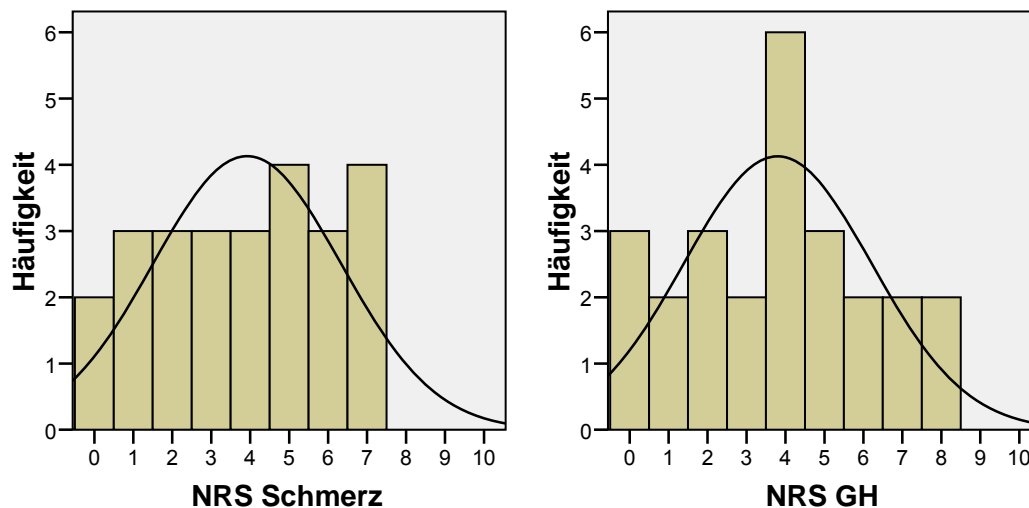


Abbildung 39: Werteverteilung der NRS-Schmerz und -Allgemeiner Gesundheitszustand (GH)

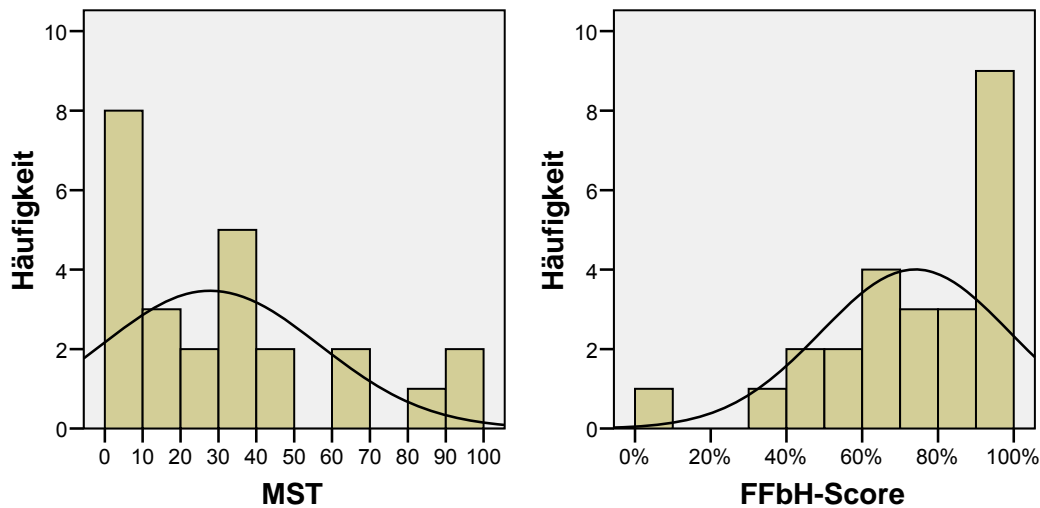


Abbildung 40: Werteverteilung der Morgensteifigkeit (MST) und der FFbH-Scores (Funktionsindex)

3.2.4 Krankheitsaktivität (DAS-28)

Die Verteilung der DAS-28-Werte ist in Tabelle 10 und Abbildung 41 dargestellt. Die ermittelten DAS-28-Werte wurden zur besseren Übersicht entsprechend der unter 2.4.3.2.2 genannten Einteilung kategorisiert. Man erkennt, dass die Werte annähernd normalverteilt sind, der Mittelwert liegt bei $4,1 \pm 1,4$. Mit einer Spannweite von 4,89 (1,4 - 6,3) wird der relevante Bereich der gesamten DAS-28-Skala (0 - 9,07) abgedeckt.

Tabelle 10: DAS-28-Werte nach Kategorien und kumulativ

	DAS-28-Werte nach Aktivitätskategorien				
	keine Aktivität	geringe Aktivität	mäßige Aktivität	hohe Aktivität	Total
N	5 (20%)	2 (8%)	11 (44%)	7 (28%)	25
Mittelwert	1,9700	2,8750	4,2364	5,6686	4,0752
Median	2,0100	2,8750	4,4000	5,7400	4,4000
Minimum	1,41	2,86	3,43	5,19	1,41
Maximum	2,52	2,89	4,90	6,30	6,30
Spannweite	1,11	,03	1,47	1,11	4,89
STD	,46266	,02121	,49121	,44206	1,40742

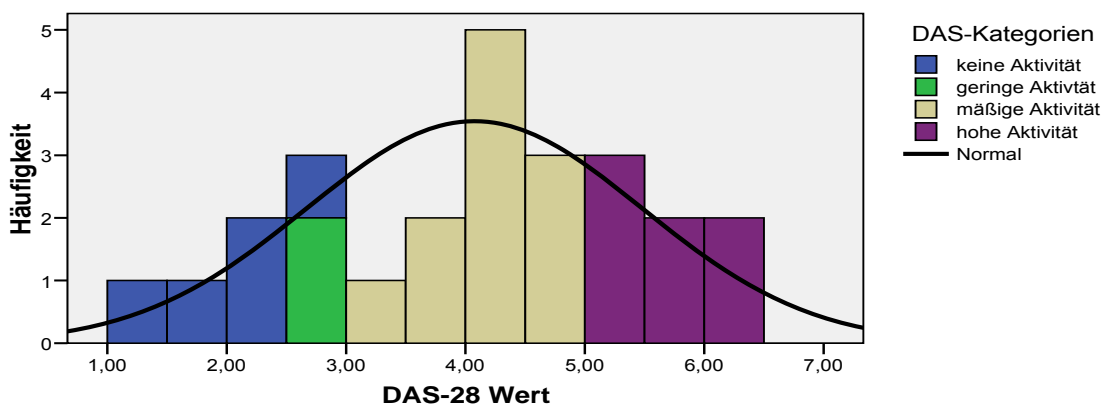


Abbildung 41: Histogramm mit Normalverteilungskurve der DAS-28-Werte

Eine signifikante Abhängigkeit der Krankheitsaktivität von der Höhe der CCP-Werte ließ sich nicht nachweisen, es zeigt sich lediglich ein gewisser Trend zu höheren Werten in der Gruppe mit „hoher Aktivität“ (Abbildung 42).

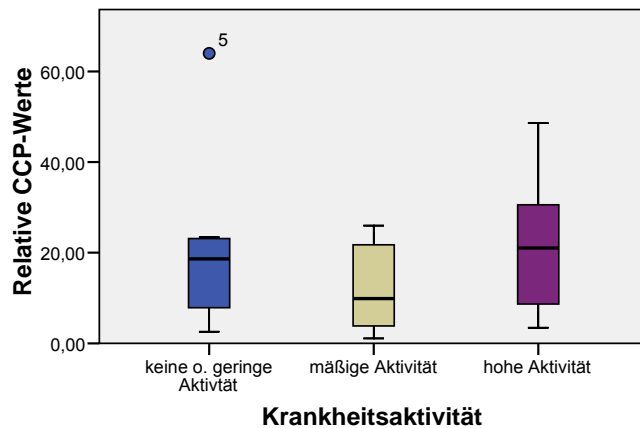


Abbildung 42: Relative CCP-Erhöhung in den Aktivitätsgruppen

3.2.5 Basistherapie

Die verschiedenen aktuell-eingenommenen Basistherapien wurden den folgenden Kategorien zugeordnet:

- Keine oder symptomatische Therapie,
- Immunmodulatorische DMARD-Therapie, ohne MTX,
- MTX in wöchentlicher Administration,
- DMARD-Kombinationstherapie mit MTX und
- Biologika-Therapie, mit und ohne MTX

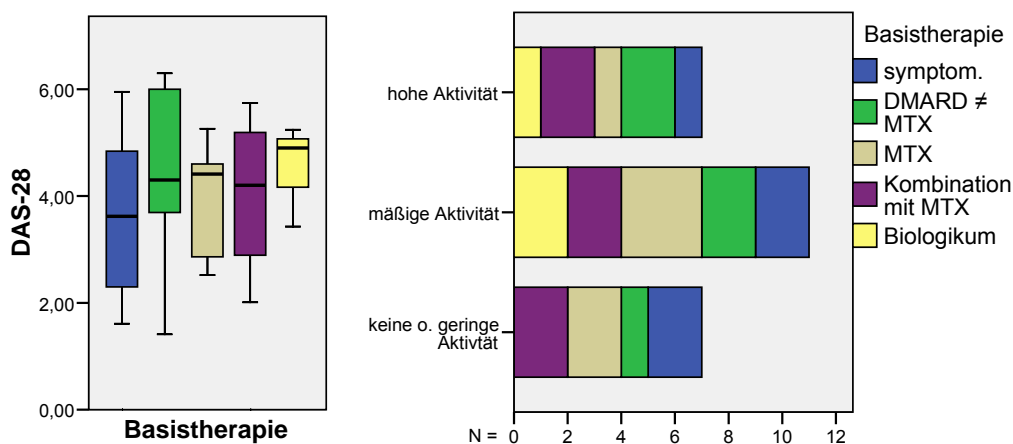


Abbildung 43: Mittlere DAS-28-Werte der verschiedenen Basistherapie-Formen und deren Häufigkeit, eingeteilt nach der Krankheitsaktivität

Die Häufigkeit und die Verteilung der Basistherapie-Formen kann Tabelle 7 auf Seite 81 entnommen werden. In Abbildung 43 wurden die Patienten nach Basistherapieform eingeteilt und gegen den mittleren DAS-28-Wert aufgetragen. Dabei zeigt sich, dass es keine deutliche Abhängigkeit der Basistherapie von der aktuellen Krankheitsaktivi-

tät gibt. Vielmehr sind in allen Gruppen, mit Ausnahme der Patienten unter Biologika-Therapie, sowohl Patienten in Remission, als auch solche mit anhaltender rheumatischer Aktivität vertreten.

Bei Betrachtung der absoluten Häufigkeiten der einzelnen Basistherapien, gegliedert nach Krankheitsaktivitäts-Stufe, zeigt sich jedoch, dass bei aktiveren Krankheitsausprägungen der Anteil an intensiveren Basistherapien (MTX-Kombinations- und Biologika-Therapie) steigt. Insbesondere MTX-Monotherapie ist in der hoch-aktiven Gruppe seltener, was darauf hinweist, dass diese bereits wegen Ineffektivität nicht mehr eingenommen wird (rechtes Bild in Abbildung 43). Durch Auftragen der Basistherapiegruppen gegen die mittlere Krankheitsdauer (Abbildung 45) wird diese Annahme gestützt. Hier zeigt sich, dass MTX-Monotherapie als „First-Line“-Therapeutikum im Vergleich zu anderen DMARDs sowie den Kombinations- und Biologika-Therapien durchschnittlich mit der kürzesten Krankheitsdauer assoziiert ist.

3.2.6 Krankheitsdauer und radiologischer Progress

Die Häufigkeitsverteilung der Krankheitsdauer (Zeit in Jahren seit der Erstdiagnose) ist in Abbildung 44 angegeben, die mittlere Krankheitsdauer beträgt $6,56 \pm 4,48$ Jahre. In Tabelle 7 auf Seite 81 ist eine Einteilung in Gruppen unterschiedlicher Krankheitsdauer zu finden.

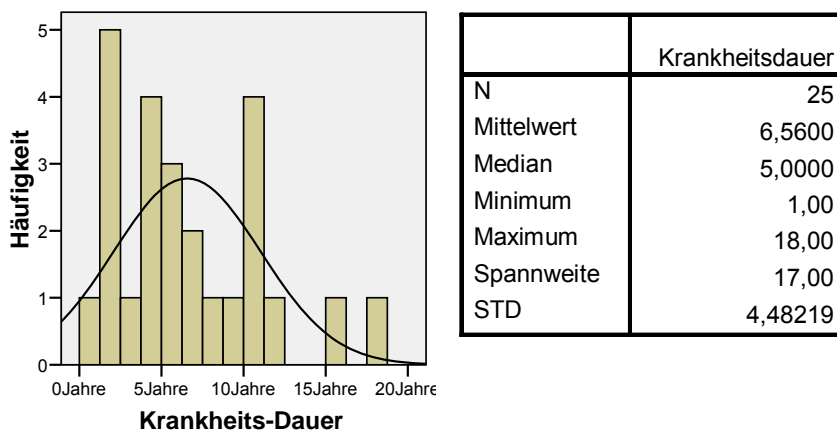


Abbildung 44: Häufigkeitsverteilung und Verteilungsparameter der Krankheitsdauer

Mit der Krankheitsdauer steigt die Häufigkeit von intensiveren Basistherapie-Regimen (Abbildung 45:).

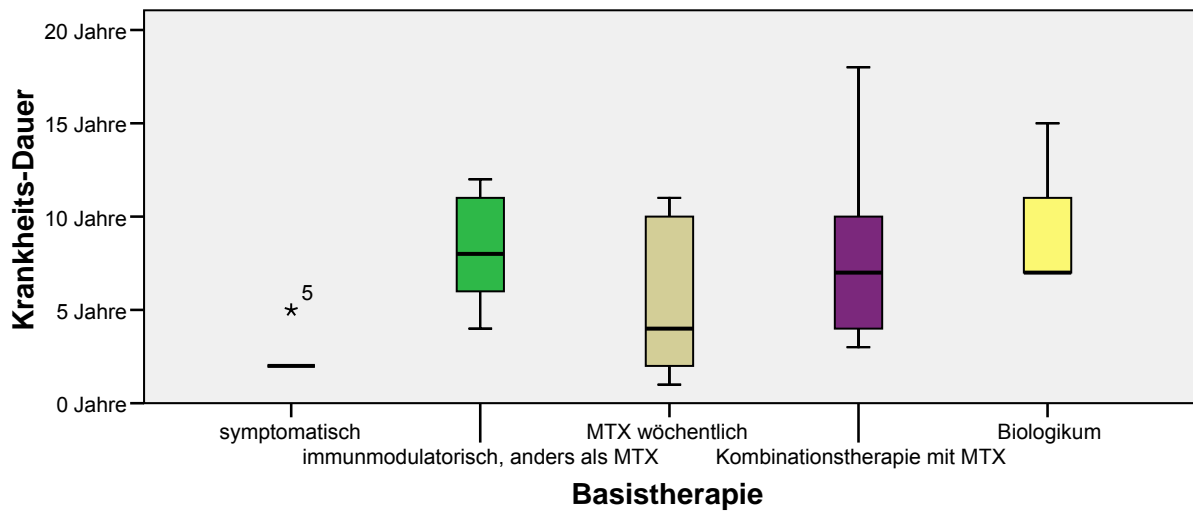


Abbildung 45: Mittlere Krankheitsdauer in den Basistherapie-Gruppen

Erwartungsgemäß steigt mit der Krankheitsdauer die radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung (Abbildung 46). In der Einteilung nach Larsen werden 5 Stadien (Tabelle 2, Seite 18) unterschieden. Der Larsen-Score der Patienten wurde aus den Röntgenbefunden des aktuellsten Röntgenbilds beider Hände der Patienten ermittelt, die in den Patienten-Unterlagen der Abteilung für Rheumatologie der Schlosspark-Klinik dokumentiert sind.

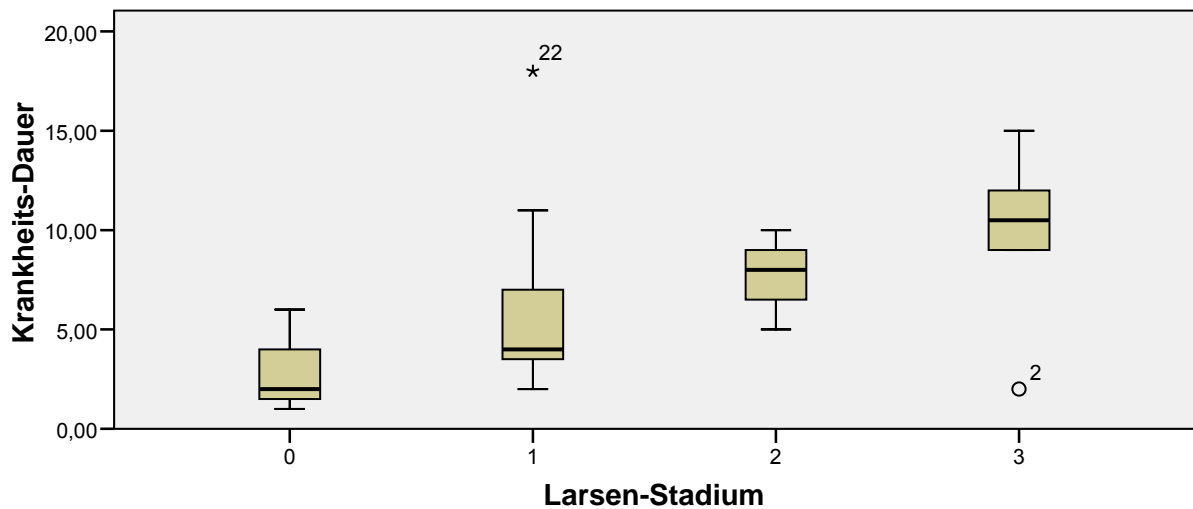


Abbildung 46: Abhängigkeit der radiologischen Progression von der Krankheitsdauer

Tabelle 11: Genannte Parameter der Patienten im Einzelnen

Pat.	G	Alter	DAS-28	Larsen-Score	NRS-Schmerz	NRS GH	MST	FFbH	BSG
P01	w	41	5,95	0	7	7	20	50%	10
P02	w	52	3,62	3	2	2	20	92%	26
P03	w	50	4,84	0	3	1	15	94%	60
P04	w	42	1,61	1	0	0	0	100%	10
P05	w	35	2,3	1	3	3	90	100%	14
P06	w	54	1,41	3	1	2	10	100%	5
P07	w	51	3,69	1	2	2	0	56%	15
P08	w	48	4,3	0	6	4	30	83%	20
P09	w	34	6,3	2	6	7	45	36%	33
P10	w	63	6	3	4	5	40	61%	7
P11	m	43	5,26	0	4	4	80	6%	3
P12	w	54	4,42	1	3	3	0	75%	25
P13	w	52	4,6	1	5	4	90	78%	20
P14	m	63	4,4	1	5	5	30	94%	20
P15	w	58	2,52	2	1	1	0	100%	6
P16	m	51	2,86	1	7	6	30	89%	18
P17	w	57	4	1	4	6	30	47%	4
P18	w	50	5,19	1	2	4	2	94%	40
P19	w	58	4,4	2	6	5	30	64%	40
P20	w	44	2,01	3	1	0	0	78%	10
P21	w	53	2,89	3	0	0	0	100%	20
P22	w	50	5,74	1	8	8	60	42%	15
P23	w	52	4,9	1	8	8	60	61%	10
P24	w	56	5,24	1	5	4	0	89%	36
P25	w	43	3,43	3	5	4	15	61%	60

„NRS“: Numerische Rating-Skala (0-10); „GH“: Global Health = allg. Gesundheitszustand; „MST“: Morgensteifigkeit der Gelenke in Minuten; „FFbH“: Funktionsfragebogen Hannover; „BSG“: Blutsenkungsgeschwindigkeit in mm/h

3.3 Ergebnisse der perimetrischen Untersuchungen

Der Wilcoxon-Test ergab bei keiner der perimetrischen Untersuchungen signifikante Seitenunterschiede für die Augen der Teilnehmer, sodass alle Ergebnis- und Zuverlässigkeitsindices als Mittelwert verrechnet und verglichen werden konnten.

3.3.1 Achromatische Perimetrie mit dem Rasterperimeter „Octopus 300“

3.3.1.1 Ergebnisse im Gruppenvergleich

Im Gruppenvergleich konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der ermittelten Gesichtsfeldindices in der achromatischen Perimetrie gefunden werden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Gesichtsfeldindices der achromatischen Perimetrie

		Achromatische Perimetrie		
		Patienten	Kontrollen	Total
Mittelwert der absoluten Empfindlichkeit (MS)	N	25	22	47
	Mittelwert	27,4580	28,1409	27,7777
	Median	27,6000	28,3250	27,9000
	Minimum	22,55	24,35	22,55
	Maximum	30,85	31,45	31,45
	Spannweite	8,30	7,10	8,90
	STD	1,76232	1,73587	1,76484
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,485
Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,120	
Mittlerer Defekt (MD)	Mittelwert	,2360	-,3614	-,0436
	Median	,1500	-,7000	-,1000
	Minimum	-3,20	-3,95	-3,95
	Maximum	4,30	3,55	4,30
	Spannweite	7,50	7,50	25
	STD	1,66305	1,86087	,2360
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,459
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,197
Verlustvarianz (LV)	Mittelwert	8,3500	6,8318	-3,20
	Median	5,5000	6,0750	4,30
	Minimum	1,75	2,65	7,50
	Maximum	26,85	17,70	1,66305
	Spannweite	25,10	15,05	25,10
	STD	7,57342	4,02766	6,15770
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,371
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,974

3.3.1.2 Auswertung der Untersuchungsdauer und der Zuverlässigkeitsindikatoren

Die Auswertung der Untersuchungsdauer und der Zuverlässigkeitsindikatoren ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und Probandengruppe bzgl. der Untersuchungsdauer. Durchschnittlich benötigten die Patienten 23 ± 44 Sekunden länger, als die Teilnehmer der Probandengruppe. Die Fehlerquote der falsch positiven und negativen Fehlertestung sowie der Zuverlässigkeitsfaktor (RV) ist in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (Tabelle 13).

Tabelle 13: Zeit- und Fehlertestung sowie Zuverlässigkeitsfaktor der achromatischen Perimetrie

		Achromatische Perimetrie		
		Patienten	Kontrollen	Total
Untersuchungs- dauer (Min)	N	25	22	47
	Mittelwert	0:05:34	0:05:11	0:05:23
	Median	0:05:21	0:05:06	0:05:14
	Minimum	0:04:34	0:04:34	0:04:34
	Maximum	0:07:41	0:06:45	0:07:41
	Spannweite	0:03:06	0:02:11	0:03:06
	STD	0:00:44	0:00:30	0:00:39
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,322
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,047
Falsch positive Fehler (n/8)	Mittelwert	,2600	,7045	,4681
	Median	,0000	,5000	,0000
	Minimum	,00	,00	,00
	Maximum	1,00	3,00	3,00
	Spannweite	1,00	3,00	3,00
	STD	,35707	,89521	,69473
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,517
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,115
	Falsch negative Fehler (n/8)	Mittelwert	,1800	,0682
Median		,0000	,0000	,0000
Minimum		,00	,00	,00
Maximum		1,00	,50	1,00
Spannweite		1,00	,50	1,00
STD		,35000	,17563	,28491
Wilcoxon		Seitenvergleich		p= 0,557
Mann-Whitney		Gruppenvergleich		p= 0,304
Zuverlässig- keitsfaktor		Mittelwert	2,7800	5,0023
	Median	2,8000	3,3500	3,3500
	Minimum	,00	,00	,00
	Maximum	11,10	23,15	23,15
	Spannweite	11,10	23,15	23,15
	STD	3,28062	22	5,05756
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,373
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,298

3.3.2 Frequenz-Verdopplungsperimetrie (FDT)

3.3.2.1 Ergebnisse im Gruppenvergleich

Die Kontrollgruppe weist beim Vergleich der Normalen Musterabweichung (PSD, „Pattern Standard Deviation“) durchschnittlich um $\Delta = 0,28 \pm 0,42$ dB höhere Werte auf, der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,02$, Tabelle 14).

Tabelle 14: Gesichtsfeldindices der Frequenz-Verdopplungsperimetrie

		Frequenz-Verdopplungsperimetrie		
		Patienten	Kontrollen	Total
Mittlerer Defekt (MD) in dB	N	25	22	47
	Mittelwert	-1,4280	-1,6039	-1,5103
	Median	-1,2200	-1,7225	-1,3950
	Minimum	-6,59	-5,96	-6,59
	Maximum	2,63	3,18	3,18
	Spannweite	9,22	9,14	9,76
	STD	2,37301	2,08854	2,22199
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,548
Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,443	
Normale Musterabweichung (PSD) in dB	Mittelwert	2,6540	2,9348	2,7854
	Median	2,5550	2,9750	2,8250
	Minimum	1,76	2,09	1,76
	Maximum	3,64	3,81	3,81
	Spannweite	1,88	1,72	2,05
	STD	,42384	,40829	,43576
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,373
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,020

3.3.2.2 Auswertung der Untersuchungsdauer und der Zuverlässigkeitsindikatoren

Die Auswertung der Untersuchungsdauer und der Zuverlässigkeitsindikatoren ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und Probandengruppe (Tabelle 15).

Tabelle 15: Untersuchungsdauer und Fehlertesting der Frequenz-Verdopplungsperimetrie

		Frequenz-Verdopplungsperimetrie		
		Patienten	Kontrollen	Total
Untersuchungsdauer (Std:Min:Sek)	N	25	22	47
	Mittelwert	0:06:23	0:06:23	0:06:23
	Median	0:06:21	0:06:25	0:06:22
	Minimum	0:06:06	0:05:25	0:05:25
	Maximum	0:06:59	0:06:53	0:06:59
	Spannweite	0:00:53	0:01:28	0:01:34
	STD	0:00:12	0:00:18	0:00:15
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,639
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,647
Falsch positive Fehler (n/10)	Mittelwert	,3200	,1591	,2447
	Median	,0000	,0000	,0000
	Minimum	,00	,00	,00
	Maximum	4,50	,50	4,50
	Spannweite	4,50	,50	4,50
	STD	,91150	,23837	,68264
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 1,000
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,926
	Falsch negative Fehler (n/10)	Mittelwert	,0000	,0000
Median		,0000	,0000	,0000
Minimum		,00	,00	,00
Maximum		,00	,00	,00
Spannweite		,00	,00	,00
STD		,00000	,00000	,00000
Wilcoxon		Seitenvergleich		p= 1,000
Mann-Whitney		Gruppenvergleich		p= 1,000
Fixierfehler (n/6)		Mittelwert	,8200	,5455
	Median	1,0000	,5000	,5000
	Minimum	,00	,00	,00
	Maximum	2,00	2,00	2,00
	Spannweite	2,00	2,00	2,00
	STD	,65955	,57547	,63033
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,068
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,134

3.3.3 Flimmerperimetrie

3.3.3.1 Ergebnisse im Gruppenvergleich

Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich für den Mittelwert der absoluten Empfindlichkeit³ („mean sensitivity“, MS), den mittleren Defekt⁴ (MD) und die Verlustvarianz (sLV) mit dem Programm „CP-T30W (TOP-Strategie)“ nachweisen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Gesichtsfeldindices der Flimmerperimetrie

		Flimmer-Perimetrie		
		Patienten	Kontrollen	Total
Mittelwert der absoluten Empfindlichkeit (MS)	N	25	22	47
	Mittelwert	17,6340	19,4705	18,4936
	Median	18,2500	19,5500	18,5500
	Minimum	7,70	16,00	7,70
	Maximum	22,30	23,05	23,05
	Spannweite	14,60	7,05	15,35
	STD	2,86290	2,14163	2,68851
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,198
Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,029	
Mittlerer Defekt (MD)	Mittelwert	2,0820	,5227	1,3521
	Median	1,7500	1,0250	1,2500
	Minimum	-1,55	-2,25	-2,25
	Maximum	11,50	3,55	11,50
	Spannweite	13,05	5,80	13,75
	STD	2,61231	1,86584	2,40172
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,214
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,045
Verlustvarianz (sLV)	Mittelwert	2,8480	2,2205	2,5543
	Median	2,7000	2,3750	2,5500
	Minimum	1,15	,80	,80
	Maximum	5,65	3,65	5,65
	Spannweite	4,50	2,85	4,85
	STD	,93791	,91348	,96958
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,735
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,047

³ ergibt sich aus dem Mittelwert aller ersten Schwellenwerte; Index für die globale retinale Lichtunterschiedsempfindlichkeit; altersabhängig

⁴ Differenz zwischen Normalwert und mittlerer Empfindlichkeit (N - MS); reagiert sehr stark auf diffuse Defekte

Die Patientengruppe hat in allen drei Indices schlechtere Werte und damit eine erniedrigte durchschnittliche Lichtunterschiedsempfindlichkeit ($\Delta MS -1,84 \pm 2,86$ dB) bei durchschnittlich schlechteren Kennzahlen für diffuse ($\Delta MD +1,56 \pm 2,61$) und lokalisierte ($\Delta sLV +0,63 \pm 0,94$) Gesichtsfelddefekte.

Es ließ sich keine lineare Abhängigkeit der Qualitätsindices von Parametern der Krankheits- oder Entzündungsaktivität nachweisen, wie dem „Disease Activity Score“ (DAS 28) oder der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (Abbildung 47).

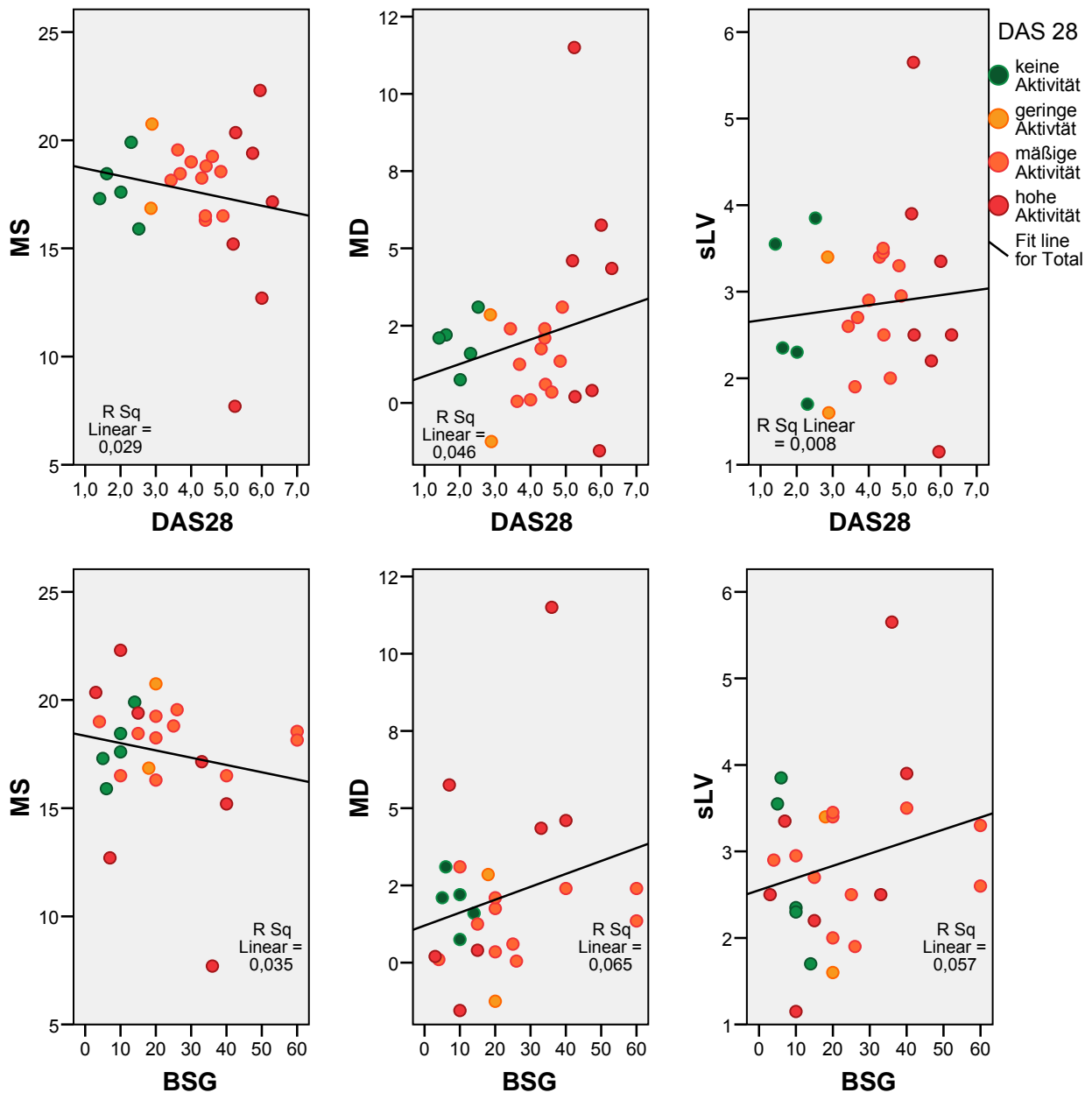


Abbildung 47: Abhängigkeit der Mittelwerte der absoluten Empfindlichkeit („mean sensitivity“, MS), des mittleren Defekts (MD) und der Verlustvarianz (sLV) der Flimmerperimetrie vom „Disease Activity Score“ (DAS 28) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

„R Sq Linear“: Linearer Korrelations-Koeffizient

3.3.3.2 Auswertung der Untersuchungsdauer und der Zuverlässigkeitsindikatoren

Die Auswertung der Untersuchungsdauer und der Zuverlässigkeitsindikatoren ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und Probandengruppe bzgl. der Untersuchungsdauer. Durchschnittlich benötigten die Patienten 3 ± 8 Sekunden länger, als die Teilnehmer der Probandengruppe. Diese Abweichung von 3 Sekunden ist jedoch von fraglicher Relevanz. Die Fehlerquote der falsch positiven und negativen Fehlertestung sowie der Fixierfehler ist in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden (Tabelle 17).

Tabelle 17: Untersuchungsdauer und Fehlertestung der Flimmerperimetrie

		Flimmer-Perimetrie		
		Patienten	Kontrollen	Total
Untersuchungsdauer (Std:Min:Sek)	N	25	22	47
	Mittelwert	0:03:00	0:02:57	0:02:58
	Median	0:02:58	0:02:54	0:02:57
	Minimum	0:02:49	0:02:48	0:02:48
	Maximum	0:03:29	0:03:51	0:03:51
	Spannweite	0:00:40	0:01:02	0:01:02
	STD	0:00:08	0:00:12	0:00:10
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,210
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,033
Falsch positive Fehler (n/5)	Mittelwert	,0600	,1818	,1170
	Median	,0000	,0000	,0000
	Minimum	,00	,00	,00
	Maximum	1,00	3,50	3,50
	Spannweite	1,00	3,50	3,50
	STD	,21985	,74874	,53378
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,564
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,877
	Falsch negative Fehler (n/5)	Mittelwert	,0800	,0000
Median		,0000	,0000	,0000
Minimum		,00	,00	,00
Maximum		1,00	,00	1,00
Spannweite		1,00	,00	1,00
STD		,23629	,00000	,17538
Wilcoxon		Seitenvergleich		p= 1,000
Mann-Whitney		Gruppenvergleich		p= 0,097
Fixierfehler (n/5)		Mittelwert	,0600	,1818
	Median	,0000	,0000	,0000
	Minimum	,00	,00	,00
	Maximum	1,00	3,50	3,50
	Spannweite	1,00	3,50	3,50
	STD	,21985	,74874	,53378
	Wilcoxon	Seitenvergleich		p= 0,083
	Mann-Whitney	Gruppenvergleich		p= 0,877

3.4 Ergebnisse der RVA-Untersuchungen

3.4.1 Ergebnisse der Patientengruppe

In Tabelle 18 sind die Messergebnisse der Arterienreaktion der Patientengruppe wiedergegeben. Die Gefäßreaktion wird qualitativ in 4 Grade („keine“, „schwach“, „unauffällig“, „stark“) eingeteilt, die von der Software des RVA-Gerätes (FA Imedos®) ausgegeben werden. Die Ausgangswerte des Gefäßdurchmessers, gemessen in dimensionslosen „Messeinheiten“ (ME), spielen für die Messungen der relativen Dilatation (%) und schließlich der postdilatatorischen, reflektorischen Konstriktion (%) letztlich keine Rolle. Der Scheitelwert gibt den maximalen Unterschied des Gefäßdurchmessers im Verlauf der Messung an. Als Qualitätsindex dient die relative Anzahl der gültigen Messpunkte (%). Die A/V-Ratio wird als Dezimalzahl angegeben (siehe Tabelle 19). In Tabelle 19 sind die Messergebnisse der Venenreaktion und der A/V-Ratio der Patientengruppe wiedergegeben.

Tabelle 18: Ergebnisse der Messung der Arterienreaktion

Patienten	Arterie					
	Reaktion	Ausgangswert (ME)	Gültige Messungen (%)	Max. Dilatation (%)	Max. Konstriktion (%)	Scheitelwert (%)
P 1	reduziert	107,73	78,90	2,30	-1,10	3,40
P 2	unauffällig	146,73	86,10	5,70	,20	5,50
P 3	unauffällig	122,24	79,40	5,50	-1,00	6,50
P 4	reduziert	119,43	87,80	3,50	-,90	4,30
P 5	reduziert	137,91	88,60	2,50	-2,40	4,90
P 6	keine	154,23	81,60	,60	-,60	1,10
P 7	unauffällig	91,40	80,60	9,00	-,60	9,60
P 8	reduziert	112,85	62,80	2,80	,40	2,40
P 9	keine	99,05	82,60	,10	-1,50	1,60
P 10	unauffällig	120,56	84,30	6,90	-1,40	8,30
P 11	keine	140,46	84,00	,50	-,30	,80
P 12	unauffällig	90,17	70,50	4,70	,30	4,40
P 13	reduziert	123,30	55,10	2,00	-2,00	4,00
P 14	keine	114,16	77,00	-,10	,00	-,10
P 15	unauffällig	151,60	54,30	4,90	1,00	3,90
P 16	reduziert	136,33	65,40	3,50	-4,50	8,00
P 17	reduziert	114,63	85,40	2,60	1,50	1,10
P 18	unauffällig	118,19	88,70	6,00	-,30	6,30
P 19	reduziert	125,07	50,10	2,70	-1,60	4,30
P 20	unauffällig	112,61	86,20	7,90	-,10	8,00
P 21	reduziert	113,03	73,00	1,50	,80	,70
P 22	reduziert	141,74	73,10	2,40	-,20	2,60
P 23	keine	167,21	77,90	,30	,40	-,10
P 24	reduziert	126,65	77,40	4,00	,30	3,70
P 25	unauffällig	108,38	85,60	5,40	,50	4,90
Mittelwert		123,8264	76,6560	3,4880	-,5240	4,0040
Median		120,5600	79,4000	2,8000	-,3000	4,0000
Minimum		90,17	50,10	-,10	-4,50	-,10
Maximum		167,21	88,70	9,00	1,50	9,60
Spannweite		77,04	38,60	9,10	6,00	9,70
STD		19,32771	11,18664	2,47930	1,26764	2,73793

Tabelle 19: Ergebnisse der Messung der Venenreaktion und der A/V-Ratio

Patienten	Vene				A/V-Ratio
	Reaktion	Ausgangswert (ME)	Gültige Messungen (%)	Max. Dilatation (%)	
P 1	reduziert	128,67	80,00	1,80	,75
P 2	unauffällig	153,39	85,60	6,60	,95
P 3	keine	293,61	26,90	,80	,83
P 4	reduziert	144,25	86,10	3,60	,98
P 5	reduziert	139,36	89,30	3,90	,92
P 6	reduziert	151,73	89,30	3,00	1,03
P 7	reduziert	158,97	81,30	3,90	,82
P 8	reduziert	182,49	52,70	4,00	,96
P 9	reduziert	142,45	85,00	1,80	,80
P 10	unauffällig	132,10	82,80	5,60	,81
P 11	reduziert	164,14	84,20	2,60	,85
P 12	unauffällig	147,58	82,30	5,10	,96
P 13	unauffällig	150,44	68,20	6,30	,94
P 14	reduziert	138,54	74,30	2,20	,88
P 15	unauffällig	162,15	81,50	5,30	,89
P 16	reduziert	160,64	64,30	3,60	,81
P 17	unauffällig	170,32	66,20	6,30	,89
P 18	stark	147,21	88,80	9,40	,86
P 19	reduziert	161,16	54,10	1,80	1,00
P 20	unauffällig	144,45	82,40	4,30	,83
P 21	reduziert	139,26	91,60	2,60	,82
P 22	unauffällig	160,66	84,90	5,70	,80
P 23	unauffällig	172,07	75,40	7,90	,89
P 24	keine	156,74	79,10	1,40	1,02
P 25	reduziert	148,90	88,50	2,50	,83
Mittelwert		158,0512	76,9920	4,0800	,8848
Median		151,7300	82,3000	3,9000	,8800
Minimum		128,67	26,90	,80	,75
Maximum		293,61	91,60	9,40	1,03
Spannweite		164,94	64,70	8,60	,28
STD		31,00362	14,79783	2,16275	,07763

3.4.2 Ergebnisse der Kontrollgruppe

In Tabelle 20 sind die Messergebnisse der Arterienreaktion und in Tabelle 21 die der Venenreaktion der Kontrollgruppe wiedergegeben.

Tabelle 20: Ergebnisse der Messung der Arterienreaktion

Kontrollen	Arterie					
	Reaktion	Ausgangswert (ME)	Gültige Messungen (%)	Max. Dilatation (%)	Max. Konstriktion (%)	Scheitwert (%)
K 1	reduziert	112,44	82,00	3,70	-1,60	5,30
K 2	unauffällig	109,24	80,00	6,60	1,10	5,50
K 3	keine	115,34	86,20	1,00	-,10	1,10
K 4	unauffällig	109,24	80,00	6,60	1,10	5,50
K 5	unauffällig	145,65	77,20	5,60	-1,40	7,00
K 6	unauffällig	112,15	83,40	6,70	-1,90	8,60
K 7	reduziert	112,57	64,90	1,80	-,40	2,20
K 8	unauffällig	135,16	79,50	5,50	-,20	5,70
K 9	unauffällig	101,00	79,30	7,30	-,30	7,60
K 10	unauffällig	127,01	63,60	8,40	-3,90	12,30
K 11	unauffällig	112,76	79,00	4,20	-,40	4,50
K 12	reduziert	126,55	79,90	1,40	,40	,90
K 13	unauffällig	107,75	83,40	5,10	-1,40	6,50
K 14	keine	117,36	75,60	,70	,80	-,10
K 15	reduziert	119,23	87,30	3,90	-1,20	5,10
K 16	reduziert	138,24	78,90	1,70	-1,20	2,90
K 17	keine	138,43	50,00	,90	-1,30	2,20
K 18	keine	130,39	84,30	-,10	-,70	,60
K 19	reduziert	142,52	84,00	4,00	5,50	-1,50
K 20	reduziert	117,35	83,70	1,60	,00	1,60
K 21	reduziert	117,42	84,90	2,20	1,20	1,00
K 22	unauffällig	127,13	83,00	4,20	-,60	4,80
Mittelwert		121,5877	78,6409	3,7727	-,2955	4,0591
Median	reduziert	117,3900	80,0000	3,9500	-,4000	4,6500
Minimum	keine	101,00	50,00	-,10	-3,90	-1,50
Maximum	unauffällig	145,65	87,30	8,40	5,50	12,30
Spannweite		44,65	37,30	8,50	9,40	13,80
STD		12,48734	8,69190	2,47197	1,74805	3,29829

Tabelle 21: Ergebnisse der Messung der Venenreaktion und der AV-Ratio

Kontrollen	Vene				A/V-Ratio
	Reaktion	Ausgangswert (ME)	Gültige Messungen (%)	Max. Dilatation (%)	
K 1	unauffällig	153,83	83,20	5,00	,83
K 2	unauffällig	147,34	85,30	6,50	,96
K 3	unauffällig	165,75	88,50	5,80	,88
K 4	unauffällig	147,34	85,30	6,50	,99
K 5	reduziert	177,26	82,10	2,80	,97
K 6	reduziert	104,99	80,90	3,50	,97
K 7	keine	185,73	66,00	1,00	,83
K 8	reduziert	163,86	85,50	2,50	,92
K 9	unauffällig	164,10	71,60	7,30	,87
K 10	reduziert	169,36	87,30	3,30	,88
K 11	unauffällig	150,84	80,50	5,70	,88
K 12	reduziert	143,42	84,90	3,60	,85
K 13	stark	120,71	87,10	10,50	,92
K 14	reduziert	142,23	85,00	2,30	1,06
K 15	reduziert	146,21	87,50	2,80	,94
K 16	keine	174,57	85,70	,60	,96
K 17	reduziert	173,29	61,90	3,20	,90
K 18	reduziert	183,86	85,40	4,00	,95
K 19	unauffällig	194,83	57,80	4,10	,79
K 20	unauffällig	127,88	87,20	4,70	1,05
K 21	unauffällig	133,36	88,60	4,60	,96
K 22	keine	156,02	84,50	,50	,93
Mittelwert		155,7627	81,4455	4,1273	,9223
Median	reduziert	154,9250	85,1500	3,8000	,9250
Minimum	keine	104,99	57,80	,50	,79
Maximum	stark	194,83	88,60	10,50	1,06
Spannweite		89,84	30,80	10,00	,27
STD		22,29568	8,81583	2,34667	,06838

3.4.3 RVA-Messungen im Gruppenvergleich

Der Gruppenvergleich ergab im Mann-Whitney-Test keine signifikanten Unterschiede bei den Arterien- und Venenreaktionen der beiden Gruppen. Auffällig ist, dass die Messungen der beiden Gruppen, also auch die der Kontrollgruppe, durchschnittlich nicht den Normgrenzen entsprechen, die von der Software des Gerätes vorgegeben werden. So sind in beiden Gruppen bei mehr als der Hälfte der Teilnehmer nur verminderte („reduziert“ bzw. „keine“) Reaktionen der Arterien und Venen nachweisbar (Tabelle 22, Tabelle 23). Die Mittelwerte beider Gruppen entsprechen aber den Ergebnissen, die in anderen großen Erhebungen bei gesunden Kontrollen gefunden wurden (wobei die Kontrollgruppe tendenziell näher liegt) [261]. Die Qualität der Messungen, d.h. die Anzahl der auswertbaren Messpunkte ist gut (>70%).

3.4.3.1 Gruppenvergleich der Messungen der Arterienreaktion

Tabelle 22: Ergebnisse der Messung der Arterienreaktion im Gruppenvergleich

		Retinal Vessel Analyser (RVA)				
		Patienten	Kontrollen	Total	Norm	
Arterie: Reaktion	N	25	22	47		
	keine	5 (20%)	4 (18,2%)	9 (19,1%)		
	reduziert	11 (44%)	8 (36,4%)	19 (40,4%)		
	unauffällig	9 (36%)	10 (45,5%)	19 (49,4%)		
	stark	0	0	0 (0%)		
	Median Mann-Whitney	reduziert	reduziert	reduziert p= 0,581		
Arterie: Ausgangswert (ME)	Mittelwert ± STD	123,83 ± 19,33	121,59 ± 12,49	122,78 ± 16,35		
	Min - Max	90,17- 167,21	101,00 - 145,65	90,17 - 167,21		
	Spannweite	77,04	44,65	77,04		
	Perzentilen	50 (Median)	120,56	117,39	119,23	
		25 - 75	112,73 - 139,19	112,37 - 131,58	112,57 - 136,33	
	Mann-Whitney			p= 0,639		
Arterie: Gültige Messungen (%)	Mittelwert ± STD	76,66 ± 11,19	78,64 ± 8,69	77,59 ± 10,04	>30	
	Min - Max	50,10 - 88,70	50,00 - 87,30	50,00 - 88,70		
	Spannweite	38,60	37,30	38,70		
	Perzentilen	50 (Median)	79,40	80,00	80,00	
		25 - 75	71,75 - 85,50	78,48 - 83,78	75,60 - 84,30	
	Mann-Whitney			p= 0,798		
Arterie: Max. Dilatation (%)	Mittelwert ± STD	3,48 ± 2,48	3,77 ± 2,47	3,62 ± 2,45	6,9 ± 2,8	
	Min - Max	-,10 - 9,00	-,10 - 8,40	-,10 - 9,00		
	Spannweite	9,10	8,50	9,10		
	Perzentilen	50 (Median)	2,80	3,95	3,50	
		25 - 75	1,75 - 5,45	1,55 - 5,85	1,60 - 5,50	
	Mann-Whitney			p= 0,693		
Arterie: Max. Konstriktion (%)	Mittelwert ± STD	-,52 ± 1,27	-,29 ± 1,75	-,42 ± 1,50	-2,7 ± 1,4	
	Min - Max	-4,50 - 1,50	-3,90 - 5,50	-4,50 - 5,50		
	Spannweite	6,00	9,40	10,00		
	Perzentilen	50 (Median)	-,30	-,40	-,30	
		25 - 75	-1,25 - ,35	-1,33 - ,50	-1,30 - ,40	
	Mann-Whitney			p= 0,957		
Scheitelwert (%)	Mittelwert ± STD	4,0040 ± 2,73	4,06 ± 3,30	4,03 ± 2,98	9,6 ± 3,0	
	Min - Max	-,10 - 9,60	-1,50 - 12,30	-1,50 - 12,30		
	Spannweite	9,70	13,80	13,80		
	Perzentilen	50 (Median)	4,00	4,65	4,30	
		25 - 75	1,35 - 5,90	1,08 - 5,90	1,10 - 5,70	
	Mann-Whitney			p= 0,898		

3.4.3.2 Gruppenvergleich der Messungen der Venenreaktion

Tabelle 23: Ergebnisse der Messung der Venenreaktion und der AV-Ratio im Gruppenvergleich

		Retinal Vessel Analyser (RVA)			
		Patienten	Kontrollen	Total	Norm
Vene: Reaktion	N	25	22	47	
	keine	2 (8,0%)	3 (13,6%)	5 (10,6%)	
	reduziert	13 (52,0%)	9 (40,9%)	22 (46,8%)	
	unauffällig	9 (36,0%)	9 (40,9%)	18 (38,3%)	
	stark	1 (4,0%)	1 (4,5%)	2 (4,3%)	
	Median	reduziert	reduziert	reduziert	
	Mann-Whitney			p= 0,917	
Vene: Ausgangswert (ME)	Mittelwert ± STD	158,05 ± 31,00	155,76 ± 22,30	156,98 ± 27,01	
	Min - Max	128,67 - 293,61	104,99 - 194,83	104,99 - 293,61	
	Spannweite	164,94	89,84	188,62	
	Perzentilen 50 (Median)	151,73	154,93	153,39	
	25 - 75	143,35 - 161,66	143,12 - 173,61	143,42 - 165,75	
	Mann-Whitney			p= 0,565	
Vene: Gültige Messungen (%)	Mittelwert ± STD	76,99 ± 14,80	81,45 ± 8,82	79,08 ± 12,44	>30
	Min - Max	26,90 - 91,60	57,80 - 88,60	26,90 - 91,60	
	Spannweite	64,70	30,80	64,70	
	Perzentilen 50 (Median)	82,30	85,15	84,20	
	25 - 75	71,25 - 85,85	80,80 - 87,13	75,40 - 86,10	
	Mann-Whitney			p= 0,282	
Vene: Max. Dilatation (%)	Mittelwert ± STD	4,08 ± 2,16	4,13 ± 2,35	4,10 ± 2,23	6,5 ± 2,5
	Min - Max	,80 - 9,40	,50 - 10,50	,50 - 10,50	
	Spannweite	8,60	10,00	10,00	
	Perzentilen 50 (Median)	3,90	3,80	3,90	
	25 - 75	2,35 - 5,65	2,73 - 5,73	2,50 - 5,70	
	Mann-Whitney			p= 0,890	
A/V-Ratio	Mittelwert ± STD	,8848 ± ,08	,92 ± ,07	,90 ± ,08	>0,9
	Min - Max	,75 - 1,03	,79 - 1,06	,75 - 1,06	
	Spannweite	,28	,27	,31	
	Perzentilen 50 (Median)	,88	,93	,89	
	25 - 75	,82 - ,96	,88 - ,96	,83 - ,96	
	Mann-Whitney			p= 0,092	

3.4.3.3 Abhängigkeit der Gefäßreaktion von der Krankheitsaktivität

Abbildung 48 zeigt, dass keine linearen Abhängigkeiten der Gefäßreaktion von der Krankheitsaktivität (DAS-28) nachgewiesen werden konnten. Es besteht eine schwache Korrelation zwischen der A/V-Ratio und dem DAS-28 (Korrelationskoeffizient $R=0,131$, Abbildung 48, rechts unten). Korrelationen zur Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) konnten dahingegen für keinen der genannten RVA-Parameter nachgewiesen werden (Abbildung 49, BSG vs. A/V-Ratio ohne Abbildung, $R=0,00000415$). Krankheitsdauer und Funktionskapazität hatten ebenso keinen Einfluss (Abbildung 49 unten).

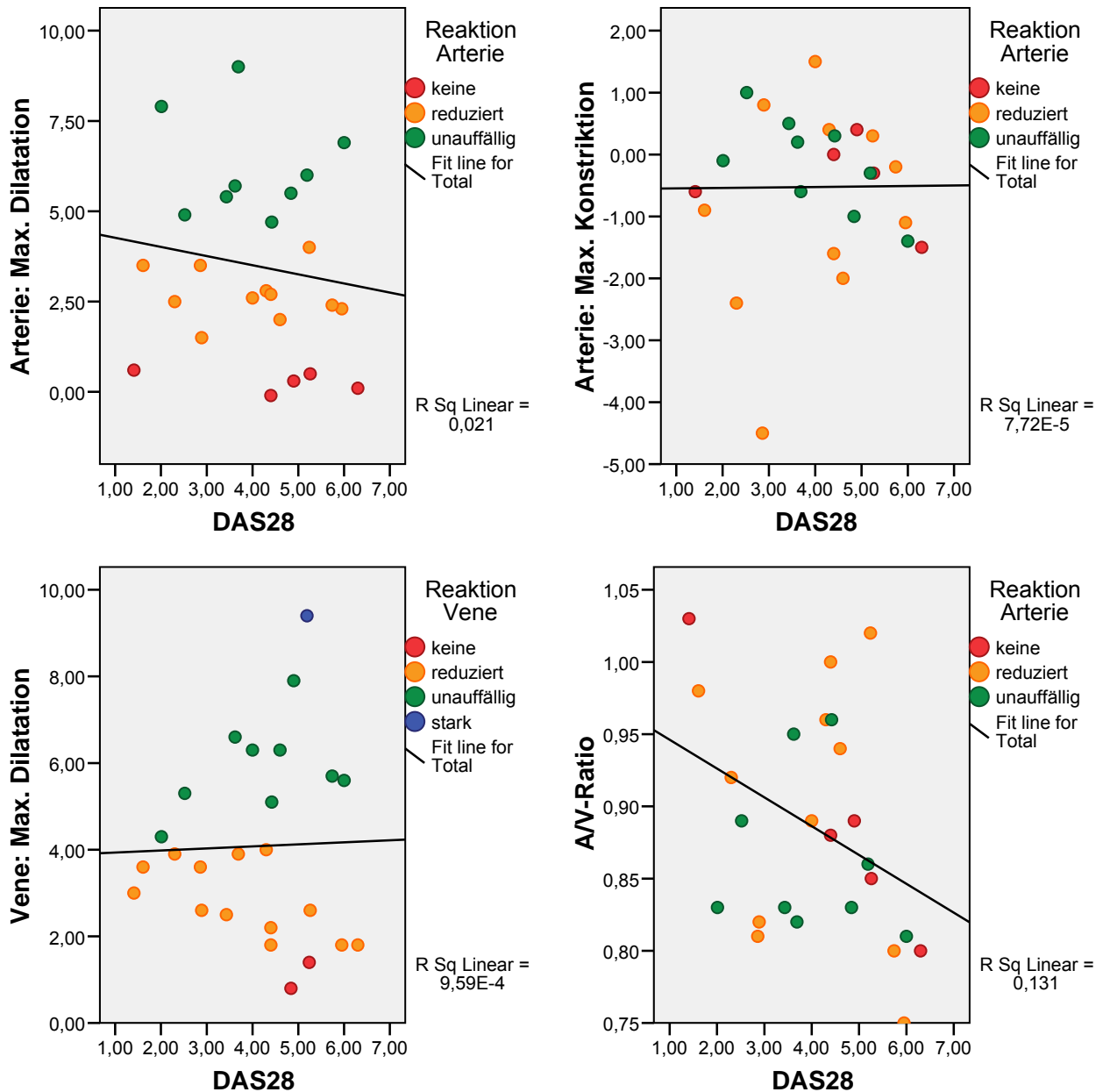


Abbildung 48: Abhängigkeit der arteriellen und venösen Gefäßreaktion von der DAS-28-Krankheitsaktivität

„R Sq Linear“: Linearer Korrelations-Koeffizient

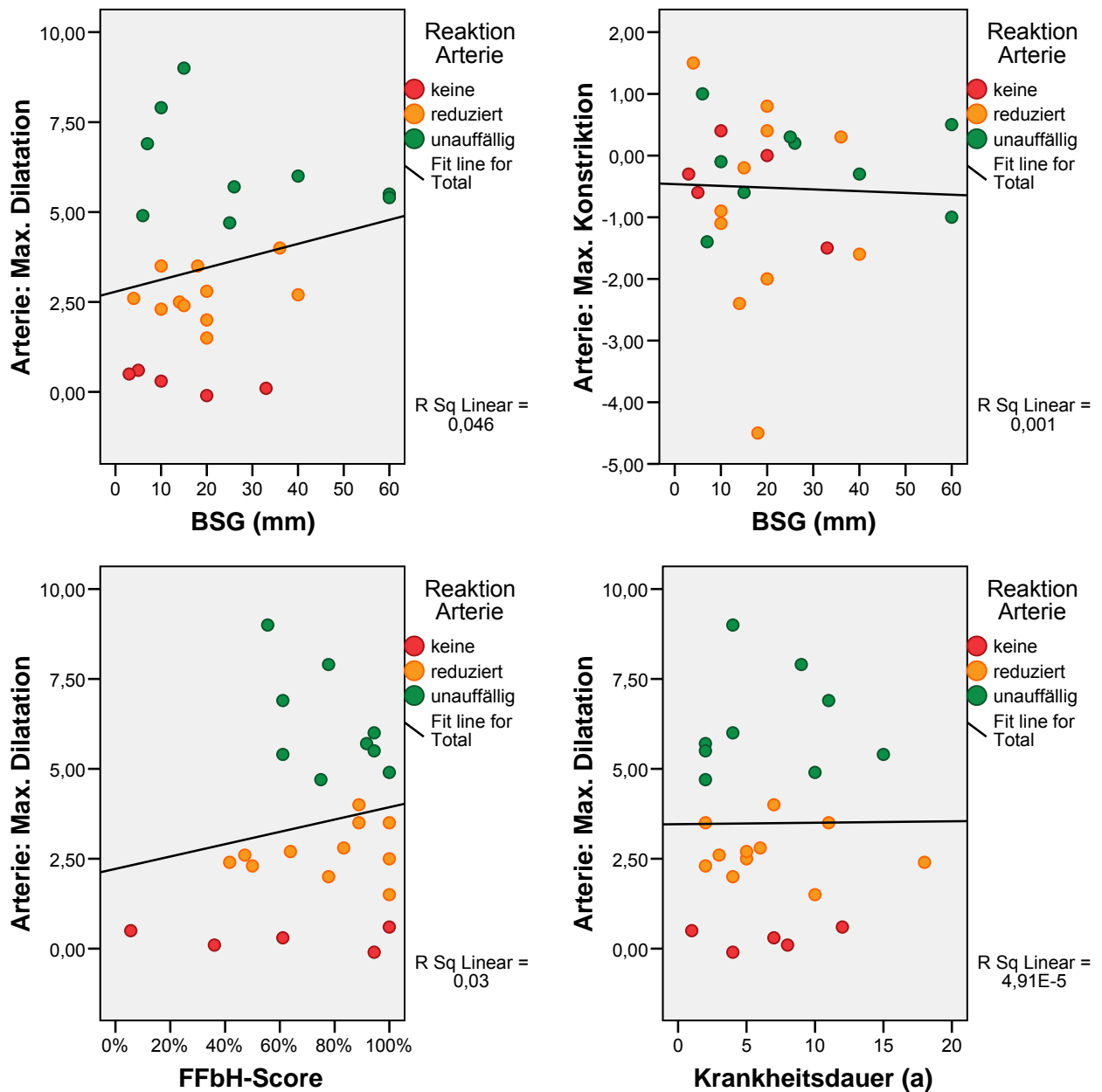


Abbildung 49: Abhängigkeit der arteriellen Gefäßreaktion von der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie der arteriellen Dilatation von der Funktionskapazität (FFbH) und der Krankheitsdauer in Jahren

„R Sq Linear“: Linearer Korrelations-Koeffizient

3.4.3.4 Korrelationen der RVA-Messungen zu Alter, Body-Mass-Index und Kreislaufparametern für beide Gruppen

Die Gefäßreaktion zeigte sich als unabhängig vom Alter der Patienten und Kontrollprobanden, ebenso hatte der Quotient aus Körpermasse und dem Quadrat der Körpergröße, der sogenannte Body-Mass-Index keinen Einfluß auf das gemessene Gefäßverhalten. Weiterhin konnte keine Relation zu Kreislaufparametern, wie dem mittleren arteriell-

len Blutdruck oder der Herzfrequenz hergestellt werden. Abbildung 50 zeigt exemplarisch die Korrelationsgrafiken der genannten Parameter zur Maximalen Dilatation des gemessenen arteriellen Gefäßes.

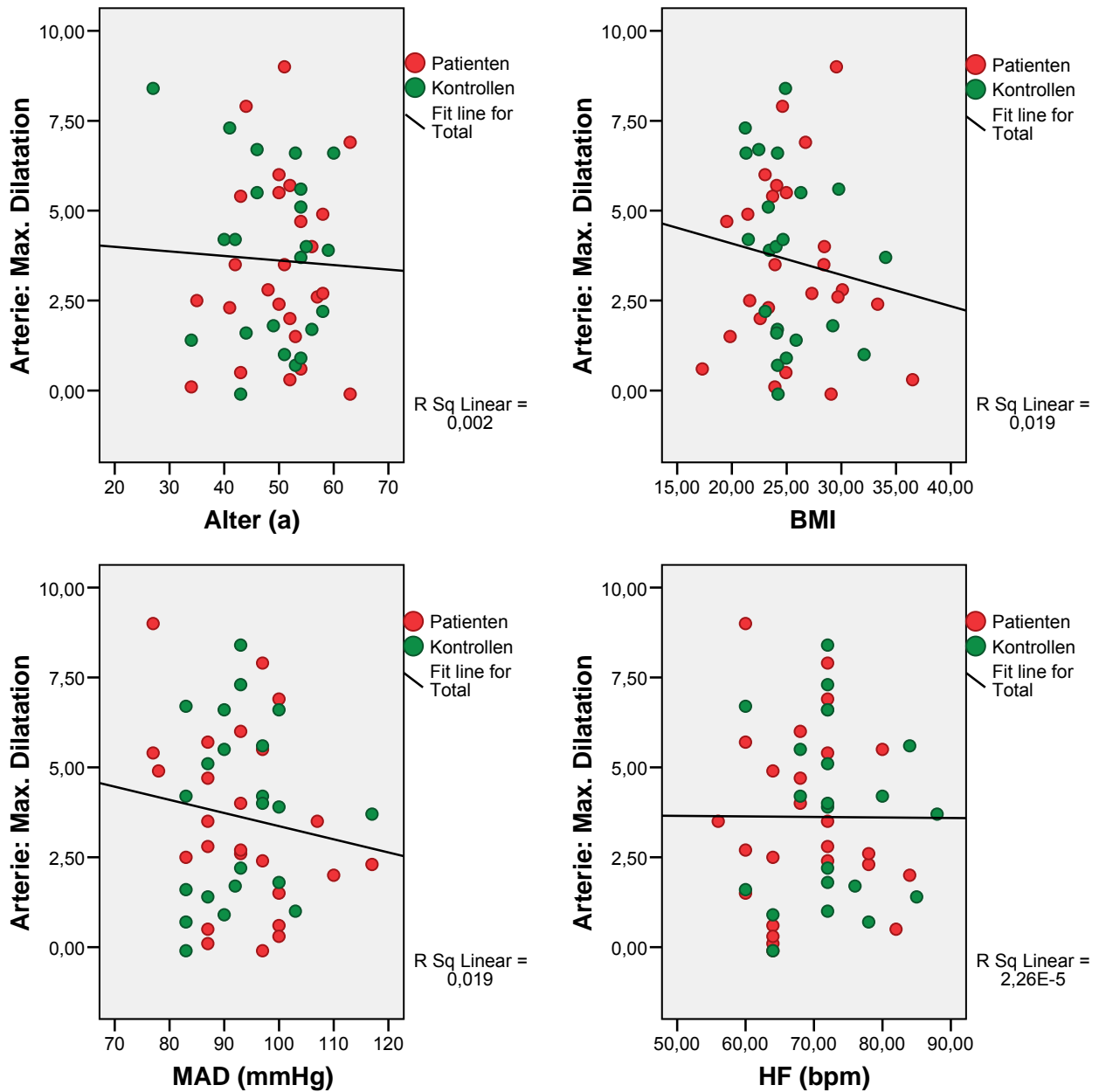


Abbildung 50: Abhängigkeit der arteriellen Gefäßreaktion vom Alter (in Jahren), dem Body-Mass-Index (BMI, in kg/m^2), dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD, in mmHg) und der Herzfrequenz (HF, in Schlägen/Minute = bpm)

„R Sq Linear“: Linearer Korrelations-Koeffizient

3.5 Digitale Konturtonometrie und okuläre Pulsamplitude

Da der Seitenvergleich mittels Wilcoxon-Test in keiner Messung signifikante Unterschiede zeigte, ist das Bilden eines Durchschnittswertes aus den Werten der beiden Augen der Studienteilnehmer erneut zulässig. Im Gruppenvergleich (Mann-Whitney-Test) dieser Werte ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe nachweisen. Zum Vergleich sind die Werte der klassischen Goldmann-Tonometrie (GAT) erneut mitaufgeführt.

Tabelle 24: Ergebnisse der digitalen Konturtonometrie und der Messungen der okulären Pulsamplitude, sowie der Goldmann-Tonometrie zum Vergleich

		Pascal		
		Patienten	Kontrollen	Total
N		25	22	47
Digitale Konturtonometrie	Mittelwert ± STD	14,98 ± 2,10	14,37 ± 1,97	14,69 ± 2,04
	Min - Max	11,53 - 19,63	11,30 - 17,40	11,03 - 19,63
	Mittelwert der 3 Messungen			
	Spannweite	8,10	6,11	8,60
	Perzentilen			
	50 (Median)	14,70	14,48	14,52
	25 - 75	13,36 - 16,18	12,68 - 16,19	13,00 - 16,10
Seitenvergleich	Wilcoxon			p= 0,159
Gruppenvergleich	Mann-Whitney			p= 0,469
Okuläre Pulsamplitude	Mittelwert ± STD	2,64 ± 0,98	2,28 ± 0,72	2,47 ± ,87
	Min - Max	1,08 - 5,42	1,13 - 3,75	1,08 - 5,42
	Mittelwert der 3 Messungen			
	Spannweite	4,33	2,62	4,34
	Perzentilen			
	50 (Median)	2,41	2,29	2,38
	25 - 75	2,12 - 3,10	1,71 - 3,75	1,87 - 2,88
Seitenvergleich	Wilcoxon			p= 0,142
Gruppenvergleich	Mann-Whitney			p= 0,263
Goldmann-Tonometrie	Mittelwert ± STD	11,50 ± 2,08	12,07 ± 2,09	11,77 ± 2,08
	Min - Max	7,00 - 16,15	8,50 - 16,00	7,00 - 16,15
	Mittelwert der 3 Messungen			
	Spannweite	9,15	7,50	9,15
	Perzentilen			
	50 (Median)	11,00	12,00	11,50
	25 - 75	10,50 - 12,00	10,38 - 14,00	10,50 - 13,00
Seitenvergleich	Wilcoxon			p= 0,259
Gruppenvergleich	Mann-Whitney			p= 0,409

3.6 Schirmer-Test und Tränenfilm-Aufreißzeit

Erneut ergab der Seitenvergleich mittels Wilcoxon-Test keine signifikanten Unterschiede, sodass ein Mittelwert aus den Ergebnissen der Messungen der beiden Augen gebildet werden konnte.

Ein hochsignifikanter ($p= 0,004$) Unterschied wurde für die Laufstrecke der Tränenflüssigkeit auf den Schirmer-Teststreifen gefunden ($8,41 \pm 4,22\text{mm}$ vs. $14,45 \pm 7,68\text{mm}$). Bei den Messungen der Tränenfilm-Aufreißzeit in Sekunden (BUT) zeigte sich dagegen im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 25: Schirmer-Test- und Tränenfilm-Aufreißzeitergebnisse

		Sicca-Symptomatik		
		Patienten	Kontrollen	Total
N		25	22	47
BUT (Sek)	Mittelwert \pm STD	12,48 \pm 5,77	14,82 \pm 5,32	13,57 \pm 5,63
	Min - Max	4,50 - 21,00	6,00 - 23,00	4,50 - 23,00
	Spannweite	16,50	17,00	18,50
	Perzentilen 50 (Median)	10,00	16,25	12,00
	25 - 75	7,50 - 19,50	9,88 - 20,00	8,50 - 19,50
Seitenvergleich	Wilcoxon			$p= 0,259$
Gruppenvergleich	Mann-Whitney			$p= 0,134$
Schirmer-Test II (mm)	Mittelwert \pm STD	8,41 \pm 4,22	14,45 \pm 7,68	11,24 \pm 6,75
	Min - Max	,70 - 20,00	2,00 - 27,50	0,70 - 27,50
	Spannweite	19,30	25,50	26,30
	Perzentilen 50 (Median)	7,50	12,50	9,50
	25 - 75	5,00 - 11,00	9,50 - 21,25	5,50 - 13,75
Seitenvergleich	Wilcoxon			$p= 0,259$
Gruppenvergleich	Mann-Whitney			$p= 0,004$

4 Diskussion

Die in dieser Untersuchung gefundenen Ergebnisse belegen bekannte okuläre Komorbiditäten bei Rheumatoider Arthritis (Sicca-Syndrom, s. 3.6) und zeigen, dass es darüber hinaus sinnesphysiologische Veränderungen des okulären Systems bei RA-Patienten gibt (s. Flimmer-Perimetrie, 3.3.3). In den folgenden Abschnitten sollen mögliche Ursachen dieser neuen Befunde, sowie die Studie selbst diskutiert werden. Zunächst werden die Studienhypothese und die darauf aufbauende Versuchsplanung kritisch betrachtet.

4.1 Diskussion der Studienziele und -planung

Die hier vorgestellte Untersuchung von 25 Patienten und 22 gesunden Kontrollen wurde konzipiert und durchgeführt, um Ansätze für weitere interdisziplinäre Forschung zwischen Ophthalmologie und Rheumatologie zu finden. Um bisher unbekannte okuläre Abweichungen bei den Patienten mit Rheumatoider Arthritis detektieren zu können, war es notwendig ein möglichst großes Spektrum traditioneller und innovativer Methoden der Ophthalmologie einzusetzen. Die Erhebung zielt dabei eher auf den qualitativen Nachweis von spezifischen Veränderungen als auf deren Quantifizierung oder der Erforschung und Differenzierung ihrer Ursachen. Insbesondere vaskuläre Veränderungen bei Rheumatoider Arthritis sollten mit der RVA-Untersuchung direkt sichtbar gemacht werden, weshalb der Nachweis signifikanter Unterschiede in dieser Untersuchung als primäres Studienziel angegeben wurde. Darauf aufbauend wurden die Ein- und Ausschlusskriterien definiert und die Fallzahlberechnung vorgenommen.

4.1.1 Diskussion der Studienhypothesen

Dass es bei der RA zu Veränderungen an den Gefäßen kommt, die immunologisch bedingt sind und schließlich zu einer erhöhten Inzidenz von atherosklerotischen Komorbiditäten führen, wurde bereits in der Einleitung beschrieben (s. Kapitel 1.1.11, Seite 13 und Kapitel 1.2, Seite 27). Neben den dort genannten Ergebnissen zeigen auch neue Publikationen immer wieder, dass die Entzündungsaktivität - neben anderen Faktoren - dabei eine, wenn nicht sogar **die** entscheidende Rolle spielt [262]. Dass dies auch klinisch praktikabel messbar ist, zeigt der Nachweis einer positiven Korrelation des kardiovaskulären Risikos zu der auch in unserer Studie eingesetzten Aktivitätsbestimmung der RA mittels DAS 28 [263].

Die gestörte Regulationsfähigkeit (atherosklerotischer) Gefäße ist eine Folge der systemischen und lokalen Entzündung und ein Faktor für die Risikoeinschätzung kardiovaskulärer Erkrankungen [264]. Autoregulative Prozesse sind bei der RA typischerweise bereits in frühen Krankheitsstadien verändert [265]. Dies lässt sich bei der RA in sonografischen Untersuchungen eindeutig nachweisen [266] und die Ausprägung ist reversibel von der aktuellen Entzündungsaktivität abhängig [109, 267, 268, 269]. So ist die Pulswellensteifheit bei RA durch die Gabe von (moderat antiinflammatorisch-wirksamen) Statinen positiv beeinflussbar [270]. Wie zu erwarten, lassen sich diese Effekte auch für die stärker entzündungshemmenden TNF- α -Antagonisten nachweisen [269], es wurden jedoch auch gegenteilige Ergebnisse publiziert [271]. In den Studien, die direkt bzw. differenziert die Verbesserung der endothelialen Dysfunktion durch die Biologika-Therapien betrachteten, ließ sich jedoch ein signifikant-positiver Einfluss nachweisen [109, 272, 273]. Die zentrale Rolle von TNF- α für den Entzündungsprozess und die endotheliale Dysfunktion konnte in diesen Untersuchungen bestätigt werden [110].

Aufbauend auf diesen und anderen Ergebnissen stellten wir die These auf, dass bei der RA entzündungs-spezifische Veränderungen der retinalen Arterien- und Venenreaktion in der RVA-Untersuchung, Auffälligkeiten der okulären Pulsamplitude, sowie Veränderungen der okulären Mikrozirkulation in den sinnesphysiologischen Untersuchungen direkt bzw. indirekt nachweisbar sein könnten. Weiterhin gingen wir davon aus, dass diese Veränderungen bzw. deren Ausprägung von der Entzündungsaktivität abhängig sein müssten. Durch Ausschlusskriterien sollte das Vorliegen anderer vaskulärer Komorbiditäten verhindert werden, damit nicht z. B. hypertonie-bedingte vaskuläre Veränderungen die Ergebnisse unkontrollierbar und unabhängig von der inflammatorischen Aktivität beeinflussen könnten. Die Einschlusskriterien für die Patientengruppe dienten dazu, eine kardiovaskulär besonders gefährdete RA-Population zu identifizieren, um spezifische Veränderungen signifikant nachzuweisen.

4.1.2 Diskussion der Einschlusskriterien

Als Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie wurde das schriftlich bezeugte Einverständnis der Teilnehmer beider Gruppen gefordert. Dies entspricht den Regeln guter klinischer Forschungspraxis und die hierbei verwendeten Materialien (siehe Anhang I und Anhang II) wurden von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin validiert. Für die Kontrollgruppe gab es darüberhinaus keine weiteren spezifischen Einschlusskriterien, wenn man davon absieht, dass diese als Alters- und Geschlechts-entsprechende Partner zu bereits eingeschlossenen Patienten („matched pairs“) ausgewählt wurden.

4.1.2.1 ACR-Kriterien

Um Krankheits-spezifische Aussagen treffen zu können, wurde die in der Praxis und in klinischen Studien übliche RA-Klassifikation des American College of Rheumatology von 1987 gewählt (siehe Kapitel 1.1.5, Tabelle 1: Klassifikationskriterien der RA [21], Seite 18). Es wurde, wie üblich, das Vorliegen von 4 der 7 Kriterien zur Diagnosestellung gefordert. Dabei war es unerheblich, ob ein bestimmtes Kriterium erfüllt war, wie z. B. der Rheumafaktornachweis oder radiologische Zeichen der RA. Weiterhin musste aus pragmatischen Gründen die eindeutige Diagnosestellung in der dokumentierten Krankengeschichte der Patienten in vielen Fällen akzeptiert werden, wenn zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr 4 von 7 Kriterien erfüllt werden konnten. Dies ist insbesondere bei (Therapie-induzierten) Remissionen häufig der Fall, da sich z.B. das Kriterium der Anzahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke, sowie die Morgensteifigkeit sehr dynamisch verhalten.

Für die Konzeption der Studie spielte es aber keine Rolle, ob zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die ACR-Kriterien tatsächlich erfüllt waren, da unsere Fragestellung die gefundenen Ergebnisse in Abhängigkeit von der aktuellen Krankheitsaktivität betrachtet. Die Studienhypothese geht gerade davon aus, dass Aktivitätsminderungen der RA zu einer Verbesserung der vaskulären und okulären Befunde beitragen können. Dementsprechend würden die vaskulären Veränderungen bei niedriger Aktivität der RA geringer ausfallen und die Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und auffälligen Befunden unterstützen. Durch die Messung der Krankheitsaktivität mittels BSG und DAS-28 handelt es sich um eine als kontrolliert anzusehende Variable.

Wie in der Einleitung (Kapitel 1.1.4) und im nächsten Abschnitt beschrieben, ist es aber aus vielen Gesichtspunkten sinnvoll, verschiedene Gruppen von RA-Populationen zu unterscheiden. Durch die Auswahl bestimmter ACR-Kriterien, wie z. B. dem Nachweis erosiver Gelenkzerstörung oder dem Vorliegen von Rheumaknoten als zusätzliche Einschlussvoraussetzung, hätte u. U. eine noch stärker betroffene Patientengruppe identifiziert werden können.

Dem muss entgegeng gehalten werden, dass zusätzliche Einschlusskriterien mit niedriger Prävalenz (wie bspw. Rheumaknoten) die Zahl der möglichen Studienteilnehmer massiv reduziert und die Studie in diesem Rahmen wahrscheinlich unmöglich gemacht hätten.

4.1.2.2 *Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide*

Um die Vortest-Wahrscheinlichkeit für signifikante Ergebnisse bzgl. einer atherosklerotisch-bedingten vaskulären Regulationsstörung zu erhöhen, wurde, neben dem Vorliegen einer gesicherten RA nach ACR-Kriterien, ein zusätzliches Kriterium bei der Auswahl der RA-Patienten eingeführt: der Nachweis von Antikörpern gegen zyklische citrullinierte Peptide im Serum. Auf diese Weise sollte eine Gruppe von RA-Patienten identifiziert werden, die einerseits zusätzliche Merkmale einer aktiven und eindeutig klassifizierten RA, andererseits aber auch ein im Vergleich mit anderen RA-Patienten zusätzlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen.

Dies bezieht sich auf die bereits im Abschnitt „Rheumatoide Vaskulitis“ (Kapitel 1.1.9.5) angesprochene genotypische und phänotypische Heterogenität der mit dem Begriff „RA“ klassifizierten Erkrankungen. Schon lange bevor die heute bekannten Gen- und Seromarker aggressiver RA-Formen eingesetzt wurden, differenzierte man mithilfe des Rheumafaktors zwei verschiedene RA-Subtypen („seropositiv“ und „seronegativ“). Die seropositive RA ist dabei als aktiver und destruierender anzusehen, der Verlauf ist signifikant häufiger „erosiv“, d.h. mit der typischen radiologisch-nachweisbaren Gelenkzerstörung assoziiert. Die seropositiven Patienten weisen ein zusätzlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Aufgrund der relativ schlechten Spezifität und Sensitivität des Rheumafaktors konnte sich bis heute insbesondere **ein zusätzlicher** diagnostischer Test etablieren: die genannten Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide. Ähnlich wie der positive Rheumafaktornachweis, scheint auch der Nachweis der CCP-Antikörper mit aggressiveren Formen der RA assoziiert zu sein (siehe Kapitel 1.1.6.3). Wenn man die in vielen Publikationen angegebene Sensitivität der CCP-Antikörper von über 90% akzeptiert, müsste man sogar andere klinisch als RA imponierende Krankheitsformen größtenteils als „undifferenzierte Polyarthritiden“ begreifen. Man dürfte nicht mehr von RA im engeren Sinne sprechen, obwohl die Klassifikationskriterien erfüllt sein könnten.

Genotypische Analysen unterstützen ebenso eine weitere Differenzierung. Wie die unter Kapitel 1.1.2 angesprochene Studie von Plenge et al. kürzlich zeigen konnte [10], gibt es spezifische genotypische Variationen bei CCP-positiver RA, die Signaltransduktionsproteine und inflammatorische Zytokine betreffen. Diese nehmen eine Schlüsselposition in der Mediation einer aggressiven artikulären und systemischen Inflammation ein. Dies könnte einer der Gründe sein, warum CCP-positive Patienten mit einer schlechteren Prognose und einem erhöhten Risiko für extraartikuläre Manifestationen, inklusive kardiovaskulären Komplikationen zu rechnen haben. Die genannten Ergebnisse von Farrgher et al. (siehe 1.2.2.4) sind hierfür ein weiterer, eindrucksvoller Hinweis [163].

Auch histologisch lassen sich verschiedene Subtypen der RA bei der Ausprägung der Synovitis nachweisen. So ließen sich „diffuse“, „granulomatöse“ und „follikuläre“ Synovitis-Formen voneinander abgrenzen [274]. Die Unterscheidung macht nicht nur aus klinischen Gesichtspunkten Sinn, wobei man bei den „follikulären Synovitiden“ eine besondere Aggressivität beobachten konnte, sondern auch bzgl. verschiedener serologischer und genetischer Profile der drei Formen [274]. Erhöhte Serumwerte inflammatorischer Zytokine und Zytokinrezeptoren (IL-6, IL-8, TNF- α , sIL2-R, sIL6-R, sTNF-R) [275, 276, 277, 278] und hohe Konzentrationen von Adhäsionsmolekülen, die alle auch für atherosklerotische Prozesse relevant sind [279] und der Nachweis von HLA-DR4-Allelen konnten mit der

„follikulären Synovitis“ assoziiert werden [280]. Ob diese histologische Einteilung auch mit dem CCP-Antikörpernachweis zusammenhängt, ist bisher nicht untersucht.

Aus anderen Untersuchungen ist bekannt, dass RA-Patienten mit Nachweis bestimmter „Shared Epitope“-Allele (HLA-DRB1*0104 und *0404) im Vergleich zu Gesunden eine signifikant schlechtere endothel-abhängige Vasodilationsfähigkeit als Gesunde und andere RA-Patienten aufweisen [144]. Als Ausdruck atherosklerotischer Veränderungen bzw. deren Ursache erklärt dieser Befund das signifikant-erhöhte kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko dieser Patienten [180]. In der genannten Studie von Farragher et al. waren gerade die Patienten mit HLA-DRB1*0104-Nachweis in der Gruppe mit der achtfachen Erhöhung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos [166]. Dies stützt die in Kapitel 1.1.9 und 1.2.1 beschriebenen Zusammenhänge zwischen aggressiven RA-Formen und dem kardiovaskulären Risiko.

Mittlerweile sind also eine Vielzahl der Mechanismen akzelerierter Atherosklerose bei RA-Patienten bekannt und auch die Risikostratifizierung anhand differenzierter Betrachtung von RA-Subtypen ist möglich [281, 282]. Zusammenfassend lässt sich formulieren, dass

1. die unter dem Begriff „Rheumatoide Arthritis“ verstandenen Krankheitsbilder sich teilweise sehr unterschiedlich, zumindest aber unterschiedlich stark ausgeprägt darstellen und
2. viele der genannten Befunde die These der sogenannten „RA-Heterogenität“ stützen, die von genotypischen Unterschieden der verschiedenen RA-Phänotypen ausgeht, wobei
3. aggressivere von milderer Formen deutlich unterschieden werden können. Gelingt dies in der Vergangenheit anhand klinischer Parameter nur relativ unscharf bzw. erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf, wie z.B. der Dynamik der radiologischen Progression oder des Auftretens extraartikulärer Manifestationen, so sind heute
4. Laborparameter, wie z. B. der Nachweis bestimmter Allele des „Shared Epitope“ oder von CCP-Antikörpern in der Lage, die aggressiveren Formen zu identifizieren, die mit einem höheren Risiko für EAM und kardiovaskuläre Komorbidität einhergehen.

Die Bestimmung des SE konnte, ebenso wie die Bestimmung weiterer für inflammatorische Prozesse relevanter Laborparameter (z.B. IL-6-Konzentration), in dieser Untersuchung aus technischen und ökonomischen Gründen nicht durchgeführt werden. Die CCP-Antikörper-Titer wurden in den vergangenen Jahren bei den RA-Patienten der Abteilung Innere Medizin, Schwerpunkt Rheumatologie der Schlosspark-Klinik routinemäßig mindestens einmal im Verlauf bestimmt. Die Auswahl der CCP-positiven Patienten konnte daher quasi ohne zeitlichen und finanziellen diagnostischen Aufwand geschehen. Für das SE lagen dahingegen zum Zeitpunkt der Studienplanung nur einzelne Untersuchungen vor. In Kapitel 1.1.6.3 wurde auf Studien hingewiesen, die die klinische Relevanz der SE-Bestimmung bei positivem CCP-Antikörpernachweis anzweifeln, da beide häufig gleichzeitig vorliegen (wie in Kapitel 1.1.2 und 1.1.6.3 beschrieben). Aus dieser Überlegung heraus ließ sich der Nutzen des SE-Nachweises als weiteres Einschlusskriterium zum Zeitpunkt der Studienplanung zumindest in Frage stellen. Für zukünftige Untersuchungen zu ähnlichen Fragestellungen scheint es in der Zwischenzeit jedoch hochinteressant, das Vorliegen bestimmter SE-Allele zu überprüfen.

Außer dem CCP-AK-Nachweis wurden also keine weiteren Einschlusskriterien gefordert oder untersucht, die das kardiovaskuläre Risiko und damit die Vortest-Wahrscheinlichkeit hätten weiter erhöhen können. Für zukünftige

Studien lassen sich jedoch weitere Einschlusskriterien, abhängig von den zur Verfügung stehenden Mitteln, zur weiteren Eingrenzung der Risiko-Population ableiten:

1. Nachweis der „follikulären Synovitis“ (s.o.): Histologische Untersuchungen der Synovialmembran waren bisher bei keinem der Patienten durchgeführt worden. Neben den hohen finanziellen Anforderungen spielen hier ethische Einschränkungen bei der invasiven Gewinnung des Gewebes eine übergeordnete Rolle.
2. Genetische Untersuchungen sind teilweise noch im experimentellen Stadium und mit hohem Ressourceneinsatz verbunden. Der Wert einer Bestimmung der relevanten HLA/SE-Allele wurde bereits oben angesprochen.
3. Die Bestimmung nicht-klassischer Risikofaktoren bei RA: Eine erhöhte Anzahl polymorphkerniger Granulozyten im Blut, hohe Zytokinpiegel wie hs-CRP, IL-1, IL-6, TNF- α oder die Bestimmung des Rheumafaktors im Serum erhöhen die Vorhersagewahrscheinlichkeit für subklinische Atherosklerose [283, 284].
4. Die Bestimmung von serologischen Markern, die sich direkt mit endothelialer Dysfunktion in Verbindung bringen lassen: Adhäsionsmoleküle, lösliche Oberflächenantigene und Zytokinrezeptoren (z.B. VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1, sCD-4, sCD8 oder sIL6-R) könnten eine weitere Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos ermöglichen. Der Zusammenhang dieser und anderer serologischer Befunde und dem RA-spezifisch erhöhten kardiovaskulären Risiko konnte in großen Untersuchungen nachgewiesen werden [285].
5. Sind erhöhte Werte der unter (3.) und (4.) genannten Biomarker im Serum nachweisbar, lässt sich weiterhin die vaskuläre Beteiligung bei RA auch in der Kapillarmikroskopie sensitiv nachweisen [286]. Kapillarmikroskopische Befunde waren bei einigen Teilnehmern der Patientengruppe vorhanden. Allerdings können nur aktuelle und standardisierte Befunde sinnvoll in eine Studie einbezogen werden. Für diese Forderung lagen zu wenige Datensätze vor.
6. Bestimmung der Schilddrüsenhormone: Frauen mit RA haben dreimal häufiger als Gesunde ein Hypothyreose. Im Vergleich mit anderen RA-Patienten geht diese Konstellation mit einem vierfach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einher [15].

Für weitere Untersuchungen, die sich möglicherweise aus der vorliegenden Arbeit ergeben, scheint es daher sinnvoll in einem größeren Umfang serologische und immunologische Diagnostik, wie beispielsweise die Kapillarmikroskopie vorrauszusetzen bzw. durchzuführen. Aktuelle Bestimmungen von CRP, Zytokinen und Adhäsionsmolekülen wären zur Korrelation der okulären Befunde mit der aktuellen serologischen Krankheitsaktivität in zukünftigen Untersuchungen eine wertvolle Ergänzung.

Zu der hier als Einschlusskriterium verwendeten CCP-AK-Erhöhung müssen die folgenden Anmerkungen festgehalten werden:

1. Es wurde keine aktuelle CCP-Bestimmung vorausgesetzt, so waren zum Beispiel die Befunde bei Studienbeginn in acht Fällen älter als 24 Monate. Unsere Ergebnisse zeigen keine Korrelation mit der Höhe der CCP-AK und den Auffälligkeiten in der okulären Diagnostik. Somit bleibt offen, ob eine Korrelation bei einer aktuellen Bestimmung der CCP-AK-Spiegel im Serum aufgetreten wäre. Für zukünftige Untersuchungen sollte also ein „frischer“ CCP-Wert gefordert werden, obwohl CCP-AK nicht als direkte Verlaufsparmter gelten bzw. keinen zusätzlichen Informationsgehalt bei bekanntem BSG- oder CRP-Verlauf enthalten.
2. Die CCP-Bestimmungen wurden mit drei verschiedenen laborchemischen Testkits erstellt. Die Tests gehören der sogenannten 2. Generation an und werden von verschiedenen Firmen angeboten (Abbott® und Pharma-

cia®). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde notdürftig versucht durch die Berechnung einer „relativen“ Erhöhung herzustellen, d.h. der Relation des gemessenen Wertes zur oberen Normgrenze des jeweiligen Tests. Es gibt jedoch keine Hinweise der Hersteller, ob derartige Vergleiche legitim sind. Deshalb sollten zukünftig aktuelle und standardisierte CCP-Bestimmungen mit einem einheitlichen Testsystem durchgeführt werden.

4.1.3 Diskussion der Ausschlusskriterien

Allgemeine Ausschlusskriterien ergaben sich aus juristischen Überlegungen. So wurden keine Personen jünger als 18 Jahre oder Betreuungspflichtige eingeschlossen, bei denen die Zustimmung durch einen Erziehungsberechtigten bzw. Betreuer hätte vorausgesetzt werden müssen. Die obere Altersgrenze von 65 LJ. ist willkürlich gewählt, basiert aber auf der Überlegung, dass insbesondere okuläre Alterungsprozesse die Studienergebnisse in dieser Altersgruppe verfälschen könnten. Ähnlich verhält es sich mit dem Ausschluss von Probanden mit Alkohol- und Drogenmissbrauch. Die speziellen medizinischen Ausschlusskriterien lassen sich grob unterteilen in vaskuläre und okuläre Konditionen, lediglich die Epilepsie nimmt hierbei eine Sonderstellung ein. Sie gilt wegen der Gefahr einer Anfallsauslösung durch die Flickerlicht-Untersuchung als Risiko für die Studienteilnehmer und wird unten nicht weiter diskutiert.

Die Probanden, die in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden, durften darüber hinaus nicht an einer autoimmunologisch-bedingten Grunderkrankung leiden, was anamnestisch überprüft wurde.

4.1.3.1 Vaskuläre (Ko-)Morbidity und Risikofaktoren als Ausschlusskriterien

Die folgenden vaskulären Komorbiditäten galten für Kontroll- und Patientengruppe als Ausschlusskriterien:

- Arterielle Hypertonie,
- periphere arterielle Verschlusskrankheit,
- stattgehabter Apoplex,
- aktueller Nikotinkonsum,
- anamnestisch bekannte Hyperlipidämie,
- Diabetes mellitus und
- chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD).

Bei den genannten Erkrankungen bzw. Risikofaktoren ist die endotheliale Dysfunktion immanenter Bestandteil der Pathologie, weshalb die gemessenen Veränderungen nicht mehr eindeutig auf die RA hätten zurückgeführt werden können. Bei den Teilnehmern der Kontrollgruppe war es ebenso wichtig, diese Konditionen a priori auszuschließen, da man sonst nicht von einer „vaskulär-gesunden“ Vergleichspopulation hätte ausgehen können.

Einige der genannten Erkrankungen kommen allerdings bei RA überdurchschnittlich häufig vor, insbesondere die arterielle Hypertonie und Dyslipoproteinämien. Als eine Folge und wahrscheinlich eine der frühesten Ausdrucksformen der systemischen Inflammation und der resultierenden endothelialen Dysfunktion sind diese „Risikofaktoren“ ätiologisch bei RA-Patienten direkt mit der Grunderkrankung verbunden (siehe Kapitel 1.2.2.3). Aus dieser Überlegung resultiert, dass wir durch Ausschluss der Patienten mit z.B. manifester arterieller Hyperonie entweder

a) die RA-Patienten OHNE vaskuläre Beteiligung oder

b) solche mit prä-hypertonischen endothelialen Dysfunktionen selektiert haben.

Im besten, also dem zweiten Fall, ist daher nur die Suche nach Frühformen der inflammatorisch bedingten vaskulären Komorbidität möglich. Dies ist im Sinne der Studie sinnvoll, da wir davon ausgegangen sind, dass die eingesetzte Funktionsdiagnostik eben besonders geeignet ist, Frühformen zu detektieren. Andernfalls, also bei Zutreffen der unter a) gemachten Annahme, hätte man allerdings eine Population selektiert, über die jegliche RA-spezifische signifikante Aussage unmöglich gewesen wäre. Davon ist allerdings aus theoretischen Überlegungen nicht auszugehen, da es die unter b) genannten Frühformen höchstwahrscheinlich geben muss. Die Suche nach diesen frühen, bisher quasi nicht-nachweisbaren Veränderungen entspricht der in Kapitel 1.4 formulierten Zielstellung der Arbeit, neue diagnostische Wege zur präventiven Frühdiagnostik gefährdeter Patienten aufzeigen zu wollen. Damit lässt sich unser Vorgehen bzgl. der Ausschlusskriterien grundsätzlich rechtfertigen. Dass sich lediglich funktionell-sinnesphysiologische Veränderungen als signifikant erwiesen, scheint die These zu bestätigen, dass nur sehr frühe Manifestationen mit den eingeschlossenen Patienten signifikant detektierbar waren. Dabei würde man davon ausgehen, dass diese funktionellen Abweichungen den direkt vaskulär-nachweisbaren Veränderungen, wie z.B. arterieller Hypertonie (lange?) vorausgehen. Ob die RVA-Untersuchung, die in unserer Untersuchung keine deutlichen Unterschiede zwischen Gesunden und RA-Patienten zeigen konnte, evtl. nicht ausreichend sensitiv ist bzw. Veränderungen hier erst dann nachweisbar werden, wenn sich die vaskuläre Beteiligung bei RA auch schon an anderen Parametern festmachen lässt, wie dem erhöhten Blutdruck oder einem veränderten Fettstoffwechsel, bleibt spekulativ. Diese Thesen werden in den Kapiteln zu den Untersuchungsmethoden selbst (4.3.7 und 4.3.6.3) weiter diskutiert und sollen hier zunächst nur genannt werden.

4.1.3.2 Okuläre Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten weiterhin pathologische Veränderungen der Augen und der Sehfähigkeit:

- Myopie >3 Sphären,
- korrigierter Visus $<0,8$,
- Glaukom-Anamnese,
- Augeninnendruck >21 mmHg,
- Papillenexkavation $>0,6$,
- charakteristische bzw. gravierende Gesichtsfeldausfälle und Farbwahrnehmungsstörungen,
- schwere rezidivierende Uveitis,
- stattgehabte Augenoperationen, und andere
- diagnostizierte pathologische Augenveränderungen.

Die namentlich genannten Konditionen wurden um die letzten beiden Punkte („stattgehabte Augenoperationen und andere diagnostizierte pathologische Augenveränderungen“) ergänzt, um sicher zu gehen, dass keine nicht- genannten, die Sehvernehmung betreffenden Augenveränderungen bei Patienten oder Kontrollpersonen vorlägen. Der Ausschluss von Patienten und Kontrollpersonen mit den genannten Augenveränderungen geschah, um einerseits ein „Augen-gesundes“ Kontrollkollektiv zu finden und andererseits die Ergebnisse der Patientengruppe nicht durch okuläre Komorbidität zu verfälschen. Die Rigorosität wird dabei gerechtfertigt durch den Einsatz der teilweise sehr

sensitiven Diagnostik, bei der schon geringe Abweichungen des visuellen System zu veränderten Ergebnissen führen können, wie z.B. bei den Gesichtsfelduntersuchungen oder den Prüfungen der Farb- und Kontrastwahrnehmung. Dass bekannte Beeinträchtigungen der genannten Sinnesqualitäten zum Ausschluss führten erscheint selbstverständlich, für die Auswahl der anderen okulären Ausschlusskriterien sind im Folgenden die wichtigsten Überlegungen kurz zusammengetragen:

Bei Myopie kommt es zu charakteristischen Veränderungen des Augenhintergrundes, dem sogenannten Fundus myopicus, der durch eine Überdehnung der Retina gekennzeichnet ist und Veränderungen an Retina und retinalen Gefäßen zur Folge haben kann. Ein Visusverlust, aus welchen Gründen auch immer, der durch Korrektur mittels optischer Gläser nicht über 0,8 angehoben werden kann, kann ebenfalls Auswirkungen auf die Untersuchungsergebnisse haben. Als Ursache kommen z. B. makuläre Prozesse, wie die altersbedingte Makula-degeneration und ausgeprägte Trübungen (Katarakt) der Linse als Fehlerquellen in Frage. Die beiden letztgenannten altersbedingten Veränderungen sollten zusätzlich durch die obere Altersgrenze von 65 LJ. ausgeschlossen werden.

Glaukompatienten leiden unter einem individuell erhöhten intraokulären Druck in Kombination mit morphologisch veränderter Papillenexkavation und/oder pathologischen Skotomen im Gesichtsfeld. Da auch bei künstlicher Druckerhöhung und bei der okulären Hypertension Sehstörungen beschrieben wurden, wurden Patienten mit derartigen Veränderungen (Augeninnendruck >21 mmHg) ebenso von der Studie ausgeschlossen. Im Gegensatz dazu gibt es beim sogenannten Normaldruckglaukom keine messbare Augendruckerhöhung über die als normal anzusehenden Druckwerte, es kommt aber im Verlauf zu den gleichen Veränderungen und die pathologische Papillenexkavation ($>0,6$) ist hier oft der einzige Hinweis, weshalb diese als weiteres Ausschlusskriterium gewählt wurde.

Bestimmte oder größere Gesichtsfeldausfälle in der klassischen achromatischen Perimetrie und Farbwahrnehmungsstörungen im Farnsworth-Panel-D15-Test verhindern die Detektion feinerer Unterschiede in den sensitiveren perimetrischen Untersuchungsverfahren, verändern möglicherweise die Gefäßreaktion auf den optischen Reiz Flickerlicht und können Hinweise für spezifische Augenerkrankungen, wie das Glaukom sein. Sie wurden daher bei ihrer Feststellung als Ausschlusskriterium angewandt, weshalb die achromatische Perimetrie und der Farbstest unter den ersten Untersuchungen im Studienablauf sein sollten.

Die rezidivierende Uveitis ist eine seltene Erkrankung und kommt teilweise als okuläre Manifestation bei RA, viel häufiger bei anderen rheumatischen Erkrankungen vor. Die strukturellen und funktionellen Schäden, die die Patienten dabei erleiden, können Auswirkungen auf eine Reihe der durchgeführten Untersuchungen haben, so dass eine stattgehabte oder floride Uveitis die Teilnahme an der Studie ausschloss.

4.2 Diskussion der Rekrutierung

An dieser Studie nahmen 25 Patienten mit RA und 22 Kontrollpersonen teil. Die in Frage kommenden RA-Patienten wurden mittels der in Kapitel 2.2 beschriebenen Labor-Datenbankanalyse ausgewählt, da sie alle erhöhte Antikörper-Titer gegen zyklische citrullinierte Peptide aufweisen sollten. Mittels eines Anschreibens (siehe Anhang I) wurden die ausgewählten Kandidaten um freiwillige Teilnahme an der Studie gebeten und konnten sich telefonisch, per Post oder per E-Mail für die Teilnahme bewerben. Bereits beim ersten telefonischen Kontakt konnten dabei Ein- und Ausschlusskriterien geprüft werden. Die Kontrollprobanden wurden in erster Linie durch Aushänge und persönliche Ansprache innerhalb der Schlosspark-Klinik gefunden. Während die Zusammenstellung der Patienten-Gruppe zufäl-

lig durch die Resonanz auf das Anschreiben erfolgte, wurde bei der Kontrollgruppe auf der Patientengruppe angepasstes Alter und Geschlecht geachtet. So wurden im ersten Schritt mögliche Interessenten rekrutiert, die bei gefundenem „Match“ (d.h. einem vergleichbaren Partner in der Patientengruppe) zur Teilnahme aufgefordert werden konnten. Eine internistische Überprüfung der Kontrollgruppe beschränkte sich auf die Angaben im Anamnesebogen, die u.a. eine offene Formulierung („Sonstige“) enthielt und jegliche Medikamenteneinnahme als Hinweise für evtl. relevante Morbidität erfragte.

Bei der Rekrutierung der Patienten wurde zunächst nicht auf die aktuelle Krankheitsaktivität als Einschlusskriterium geachtet, vielmehr sollte diese als kontrollierte Variable in die Auswertung eingehen. Daraus ergibt sich natürlich ein inhomogenes Spektrum der RA-Patienten in dieser Gruppe. Patienten in klinischer Remission, sei diese spontan oder medikamentös induziert, sind ebenso vertreten, wie solche, die sich in aktiven Krankheitsphasen, mit oder ohne adäquate therapeutische Aktivitätskontrolle, befanden. Die in Kapitel „Vergleich mit den Daten der Kerndokumentation“ (3.2.1) genannte Gegenüberstellung des Profils der Patientengruppe mit Daten aus einem nationalen RA-Register zeigt, dass durchaus eine gewisse Repräsentativität der Stichprobe angenommen werden kann. Die durchschnittlich besseren Werte verschiedener Aktivitäts- und Funktionsindices (FFbH, VAS GH, VAS Sz) lassen sich evtl. dadurch erklären, dass das maximale Lebensalter in der Patientengruppe im Gegensatz zu den im Register erfassten Patienten bei 65 Jahren liegt. So muss man im höheren Lebensalter bei RA-Patienten mit einer Zunahme der Funktionseinschränkungen, einer Abnahme der Gesamtgesundheit, sowie einer Chronifizierung bestimmter Schmerzbilder rechnen.

4.3 Diskussion der Untersuchungsmethoden

Viele der untersuchten Parameter, insbesondere die Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchungen, wie die Bestimmung des Visus, der Farbwahrnehmung und die achromatische Perimetrie dienten hier u.a. zur weiteren Prüfung der Ausschlusskriterien (pathologische Befunde des visuellen Systems, s. 4.3.3). Auch die Prüfungen die man indirekt mit der mikrozirkulatorischen Funktion in Verbindung bringen kann, wie die letztlich signifikant auffällige Flimmerperimetrie, waren initial nicht als primäre Zielparameter definiert worden. Für zukünftige Erhebungen zu dieser Thematik sollte der Fokus stärker auf diese funktionellen Untersuchungen gelegt werden. Hier kommen insbesondere zusätzlich Untersuchungen zur Farb- (s. 4.3.4) und Kontrastwahrnehmung in Betracht, die bereits für andere vaskulär-bedingte Erkrankungen interessante Ergebnisse liefern konnten. Beispiele sind die Veränderungen der Farbwahrnehmung bzw. der Rauschfeld-Kampimetrie bei koronarer Herzkrankheit oder starkem Nikotinkonsum [287, 288, 289, 290]. Dieser Forderung liegt die These zugrunde, dass sich funktionelle Veränderungen u.U. deutlich früher als morphologische Pathologien nachweisen lassen.

4.3.1 Exogene und endogene Faktoren

Durch die große Anzahl verschiedener Untersuchungen war die Durchführung für die Teilnehmer und die Untersucher planerisch, zeitlich und bzgl. der aufzubringenden Motivation und Konzentration relativ aufwendig. So dauerte die gesamte Untersuchung eines Studienteilnehmers etwa 2 Stunden und erforderte bei fast allen Untersuchungen ein hohes Maß an Aufmerksamkeit von Proband und Untersucher. Die Zeitfenster für die Untersuchungen in den Räumen und an den Geräten der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik mussten sorgfältig, unter Berücksichtigung des klinischen Routinebetriebs, geplant werden. Trotzdem kam es gelegentlich zu langen Wartezeiten, wenn Geräte oder Personal vorübergehend nicht verfügbar gemacht werden konnten. In einzelnen Fällen

mussten deswegen Folgetermine vereinbart werden. Nach der medikamentösen Mydriasis des mit dem RVA untersuchten Auges durften die Probanden nicht mehr aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und waren monokulär blendungsempfindlich. Die Teilnehmer mussten eine Alternative zum individuellen Personentransport organisieren und konnten für die Zeit nach der Untersuchung keine Tätigkeiten planen, bei denen die Mydriasis hätte stören oder gar gefährlich sein können. Da sie bereits vorab über diese Gegebenheiten aufgeklärt waren, gehen wir von einer überdurchschnittlichen Motivation unserer Versuchsteilnehmer aus (=endogener Faktor).

Bei den Untersuchungen des Visus, des Farbsehens und der Gesichtfelddiagnostik handelt es sich um sogenannte psychophysische Untersuchungsmethoden, die sehr anfällig für äußere und innere Einflüsse sind. Innere Faktoren wie Intelligenz oder bestehende Erfahrungen mit den durchgeführten Tests sind schlecht zu beurteilen, feststellbar war aber, dass die Teilnehmer der Patientengruppe durchschnittlich etwas mehr Zeit für die achromatische Perimetrie benötigten. Die äußeren Faktoren (Beleuchtung, Ruhe) sind beeinflussbar und waren für alle Studienteilnehmer gleich.

4.3.2 Lerneffekt und Ermüdung

Als Lerneffekt bezeichnet man die Steigerung der Empfindlichkeit von der Erst- zur Zweituntersuchung, bzw. zu weiteren Folgeuntersuchungen. Alle Tests in unserer Studie wurden nur einmal pro Teilnehmer durchgeführt. Mit Ausnahme der Perimetrien waren die Testarten untereinander sehr verschieden, Lerneffekte lassen sich daher für diese Untersuchungen vernachlässigen. Bei den perimetrischen Untersuchungen wurde die achromatische Perimetrie immer als erste durchgeführt. Dies hatte zunächst pragmatische Gründe, da bestimmte Gesichtsfeldausfälle als Ausschlusskriterien galten (siehe 4.1.3.2). Im Anschluss daran wurden die beiden weiteren perimetrischen Untersuchungen angesetzt, wobei die Reihenfolge hier zufällig bzw. nach Verfügbarkeit der Perimeter-Geräte gewählt wurde. Der wesentliche Lerneffekt bzgl. der bei allen Perimetern ähnlich erfolgenden Gesichtsfeldtestung erfolgte also während der ersten Untersuchung. Dies war die bei allen Probanden zunächst durchgeführte achromatische Perimetrie. Durch ihre relativ lange Untersuchungsdauer kann am Ende des Untersuchungsdurchgangs mit großer Sicherheit von einem guten Lerneffekt und Verständnis für die Anforderungen einer Perimetrie ausgegangen werden. Zur Vermeidung eines Bias durch weitere Lern- oder einen zusätzlichen Ermüdungseffekt wurde die Reihenfolge der darauffolgenden Untersuchung (FDT- bzw. Pulsar-Perimeter) unsystematisch variiert. In zukünftigen Untersuchungen sollte die Reihenfolge der beiden Untersuchungen systematisch variiert werden, um Lerneffekte noch besser zu kontrollieren.

Ermüdungseffekte sind schwer objektivierbar, waren aber aufgrund der Kürze der meisten Tests nicht zu erwarten. Um den Einfluss möglicher Ermüdungserscheinungen auf die Vergleichbarkeit gering zu halten, wurden die Untersuchungen bei allen Probanden (mit Ausnahme der Flimmer- und FDT-Perimetrie) stets in der gleichen Reihenfolge durchgeführt. Die Refraktions- und Visusbestimmung, der Farbttest und die achromatische Perimetrie waren immer die ersten Untersuchungen, die die Probanden absolvieren mussten. Bei diesen, auch für Ausschlusskriterien relevanten Untersuchungen ist daher von einer guten („frischen“) Konzentration und Motivation auszugehen. Zuletzt erfolgten Schirmer-Test, die Spaltlampenuntersuchung und BUT-Bestimmung, sowie die Augendruckmessungen mit Goldmann-Aplanationstonometer und dynamischer Konturtonometrie und die RVA-Untersuchung. Diesen Untersuchungsmethoden ist gemein, dass ihre Ergebnisse unabhängig von der Konzentrationsfähigkeit und der Motivation der Studienteilnehmer sind und sie wurden deshalb bewusst zuletzt durchgeführt.

4.3.3 Ophthalmologische Befunde

Durch die unter 4.1.3.2 genannten Ausschlusskriterien mussten die untersuchten Parameter Augeninnendruck und Papillenexkavation bei allen Probanden im Normbereich liegen. Auch für Refraktion, Visus und die Augenhintergrundspiegelung wurden feste Grenzen definiert, so dass in beiden Gruppen keine darüberhinausgehenden ophthalmologischen Pathologien in diesen Untersuchungen zu finden sind. Die Ergebnisse beider Gruppen sind nicht signifikant verschieden, so dass von einer guten Vergleichbarkeit bzgl. der okulären Strukturen beider Gruppen auszugehen ist. Weiterhin lässt sich hieraus schlussfolgern, dass es bei CCP-positiver RA nicht zu einer Veränderung des Augenhintergrundes kommt.

Die Spaltlampenuntersuchungen wurden ausschließlich durch zwei erfahrene Ärztinnen der ophthalmologischen Abteilung der Schlosspark-Klinik (Frau K. Göbel, Fachärztin für Augenheilkunde und Frau M. Heinke, Ärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Augenheilkunde) nach den vorher festgelegten Kriterien durchgeführt. Wir gehen daher von einer geringen Inter- und Intra-Observer-Variabilität aus (darunter versteht man Unterschiede durch individuelle Variation zwischen verschiedenen Untersuchern bzw. Variation durch denselben Untersucher).

4.3.4 Farbsehprüfung (Farnsworth-Panel D15-Test)

Obwohl zunächst beabsichtigt, konnte aus technischen Gründen der Roth-28-HUE-Test zur Prüfung der Farbwahrnehmung nicht durchgeführt werden. Dies hatte leider zur Folge, dass die Farbwahrnehmung, als eine störungssensible visuelle Funktion, nicht in besonderem Maße berücksichtigt wurde. Der Farnsworth-Panel D15-Test wurde lediglich zur Prüfung des Ausschlusskriteriums einer ausgeprägten Farbwahrnehmungsstörung herangezogen. Für zukünftige Erhebungen wäre es daher interessant, ob Untersuchungen der Kontrast- und Farbwahrnehmung bei der RA ähnlich wie bei anderen primär vaskulären Erkrankungen (z. B. der arteriellen Hypertonie oder dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinkonsum) Hinweise auf Funktionsstörungen liefern können, evtl. bevor pathologische Veränderungen morphologisch sichtbar werden [288, 289, 291].

4.3.5 Hornhautoberfläche, Tränenfilm-Aufreißzeit („Break-Up-Time“, BUT) und Schirmer-Test

Die ophthalmologische Untersuchung der vorderen Augenabschnitte ergab bei 2 Patienten und keinem der Kontrollprobanden die typischen Zeichen eines chronischen Sicca-Syndrom (Nachweis von lidkantenparallelen konjunktivalen Falten). Im Gruppenvergleich und bei den Mittelwerten zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die Tränenfilm-Aufreißzeit in Sekunden (BUT). Allerdings sind in der Kontrollgruppe nur 5 Teilnehmer unterhalb des Grenzwertes von ≤ 10 Sekunden, während in der Patientengruppe insgesamt 12 Personen diesen Grenzwert unterschreiten und also ein pathologisches Ergebnis zeigten.

Ein hoch-signifikanter ($p=0,004$) Unterschied wurde für die Laufstrecke der Tränenflüssigkeit auf den Teststreifen beim Schirmer-Test II (Stimulationstest) gefunden ($8,41 \pm 4,22\text{mm}$ vs. $14,45 \pm 7,68\text{mm}$). Dies entspricht der Erwartung, da Sicca-Syndrome bei Patienten mit RA gehäuft auftreten (siehe 1.1.10.1). In der Patientengruppe leiden demnach 7 (28,0%) Personen unter einem Sicca-Syndrom (Schirmertest-Laufstrecke $\leq 5\text{mm}$) im Vergleich zu 3 (13,6%) in der Kontrollgruppe. Die Prävalenz in der Patientengruppe entspricht den epidemiologischen Daten für die RA, die in der Literatur gefunden werden können (siehe 1.1.10.1). Dies bestätigt auch die Annahme, dass es sich

bei unserer Stichprobe um ein repräsentatives Kollektiv von RA-Patienten handeln kann. Die hohe Prävalenz in der Kontrollgruppe lässt sich u.U. auf das Alters- und Geschlechtsprofil der Gruppen zurückführen (hoher Anteil Frauen im mittleren und höheren Lebensalter). Eine Zunahme der Prävalenz mit dem Alter und ein Geschlechterverhältnis von ca. w:m = 9:1 sind bekannt [292]. Bei Erhebungen an einer Stichprobe mit ähnlichem Altersprofil (ohne Berücksichtigung von Komorbiditäten und Geschlecht) wurde die Prävalenz der Keratokonjunktivitis sicca in Schweden für die Gesamtpopulation auf 14.9% (7.3-22.6%) geschätzt, was den Daten in unserer Kontrollgruppe entsprechen würde [293]. Für Deutschland wird in manchen Publikationen sogar von einer Prävalenz von über 20% ausgegangen, wobei hier die Patienten mit autoimmunologischen Erkrankungen mitgerechnet wurden, was die Vergleichbarkeit mit unserer Kontrollgruppe erschwert [294].

4.3.6 Perimetrische Untersuchungen

Wie bereits angesprochen (s. 4.3.2), wurden nach Abschluss der achromatischen Perimetrie die zwei weiteren perimetrischen Untersuchungen in der Reihenfolge unsystematisch variiert. Wir gehen davon aus, dass der eingetretene Lerneffekt die Ergebnisse der beiden nachfolgenden Perimetrien (FDT- und Flimmerperimetrie) nicht verfälscht hat.

Für die Rheumatoide Arthritis sind keine spezifischen Gesichtsfeldeinschränkungen bekannt. Der Einsatz perimetrischer Untersuchungsverfahren zum Nachweis funktioneller Veränderungen bei RA lässt sich aber aus theoretischen Überlegungen rechtfertigen. So wurden neuere, sensitive perimetrische Verfahren, wie die FDT- und die Flimmerperimetrie noch nicht unter kontrollierten Bedingungen bei RA-Patienten eingesetzt, es gibt bisher keine publizierten Untersuchungen zu dem Thema. Es handelt sich also quasi um eine „Pilotstudie“.

Weiterhin zeigt, insbesondere die Glaukomforschung, dass perimetrische Auffälligkeiten durchaus Folge und Ausdruck einer vaskulären Pathologie der Retina sein können. Es werden für die Glaukomentstehung mikrovaskuläre Effekte verantwortlich gemacht, die wahrscheinlich auf eine endotheliale Dysfunktion zurückzuführen sind [295]. Auffälligkeiten der Kapillarmorphologie finden sich dabei nicht nur im Auge, sondern auch in anderen Lokalisationen, z.B. mit der Kapillarmikroskopie [296]. Man macht daher auch nicht ausschließlich den erhöhten Augendruck, der bei einem Großteil der Glaukompatienten nachweisbar ist, und die dadurch verminderte Perfusion für die Augenhintergrundveränderungen und die Gesichtsfeldausfälle verantwortlich, sondern führt die komplexe Glaukomgenese ätiologisch u.a. auf eine **generalisierte** mikrovaskuläre Dysregulation zurück [297]. Davon ausgehend kommt es nicht zu einer generellen Schädigung der Sinneszellen, sondern es werden zunächst, wahrscheinlich besonders empfindliche, kleine Ganglienzellpopulationen geschädigt, wie z.B. das magnozellular System [298, 299, 300]. Dabei ist die klassische achromatische Perimetrie zu unselektiv in der Reizung dieser zuerst oder evtl. ausschließlich betroffenen Zellsysteme [301]. Frühformen können daher erst durch Anwendung sensitiverer Perimetrie-Verfahren detektiert werden.

Wenn nun bei der RA bisher keine Auffälligkeiten in Augenhintergrunduntersuchungen und klassischen Perimetrie-Verfahren bekannt sind, so könnte dies daran liegen, dass die vaskulär-bedingten Veränderungen ein bestimmtes Maß nicht überschreiten. Durch den Einsatz sensitiverer Diagnostik könnten subklinische Funktionsstörungen evtl. erstmals nachgewiesen werden. So ließen sich schon in Bezug auf andere vaskuläre Erkrankungen bzw. Risikofaktoren, wie der koronaren Herzkrankheit, dem arteriellen Hypertonus und dem Nikotinkonsum, charakteristische okuläre Funktionsstörungen nachweisen [287, 288, 289].

4.3.6.1 Achromatische Perimetrie (Octopus G1)

Die Ergebnisse der Qualitätsindices waren in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Dies war aufgrund der Ausschlusskriterien ein zu erwartendes Ergebnis, da die achromatische Perimetrie in erster Linie deutliche Gesichtsfeldausfälle, wie z. B. bei Glaukom oder anderen Augenerkrankungen zeigt. Sie ist weniger sensitiv für mikrozirkulatorische Veränderungen, die im Rahmen einer RA-Erkrankung Zielparameter unserer Erhebung waren.

Für die Untersuchungszeiten ergab sich ein signifikanter Unterschied, mit einer durchschnittlich etwas längeren Untersuchungsdauer (5min 34s \pm 44s vs. 5min 11s \pm 30s) in der Patientengruppe. Man kann hier die Funktionseinschränkung der RA-Patienten als ursächlich annehmen, die sich z. B. beim Finden einer bequemen und zuverlässigen Sitzposition am Untersuchungsgerät oder der Bedienung des Bestätigungsschalters negativ ausgewirkt haben könnte. Diese Abweichung um ca. 23 Sekunden ist gerade noch statistisch signifikant ($p=0,047$), spielt aus klinischen Gesichtspunkten wahrscheinlich aber keine Rolle.

4.3.6.2 Frequenzverdopplungs Perimetrie (FDT)

Die in der Kontrollgruppe gefundenen höheren Werte bei der Normalen Musterabweichung (PSD, „Pattern Standard Deviation“) von durchschnittlich $\Delta= 0,28 \pm 0,42$ dB sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant ($p= 0,02$, Tabelle 14). Die PSD ist ein Maß für die Homogenität der Gesichtsfeldausfälle, somit sind in der Kontrollgruppe mehr irreguläre, lokalisierte Defekte mit der FDT-Perimetrie nachweisbar. Die Defekttiefe des gemittelten Defekts (MD) war dagegen nicht signifikant verschieden, obwohl auch hier durchschnittlich gering schlechtere Werte in der Kontrollgruppe gefunden wurden.

Die FDT-Perimetrie wurde zur Frühdiagnostik bei Glaukom entwickelt und zeigt deutlich früher als die achromatische Perimetrie glaukomatös bedingte Gesichtsfelddefekte [302, 303, 304, 305]. Da bei Glaukom-Augen Veränderungen der Mikrozirkulation bekannt sind und als evtl. ursächlich angenommen werden, erwarteten wir, daß die Patienten mit RA hier möglicherweise ebenfalls Veränderungen aufweisen könnten [236]. Dass hier nun die Kontrollgruppe „schlechtere“ Ergebnisse zeigte, ermöglicht verschiedene Interpretationen:

- Es ist möglich, dass diese sehr sensitive Diagnostik Pathologien in der Kontrollgruppe sichtbar gemacht hat, die mit anderen Methoden nicht detektierbar waren. Die Kontrollgruppe wäre in diesem Fall selbst „krank“ und möglicherweise als Vergleichspopulation nur eingeschränkt als „normal“ anzusehen.
- Andererseits kann man, wenn man die abweichenden Werte der Kontrollgruppe als „normal“ betrachtet, den Patienten der RA-Gruppe eine überdurchschnittliche Fähigkeit zur Erkennung der FDT-Stimuli unterstellen.

Letzteres scheint aus den genannten theoretischen Überlegungen nicht wahrscheinlicher als die erste Erklärungsmöglichkeit. Dass die Kontrollgruppe in der RVA-Untersuchung (siehe Kapitel 3.4.2) nicht durchgängig die vom Gerät-Hersteller als „normal“ einzustufende Reaktion aufweist, mag als weiterer Hinweis für die Theorie der „kranken“ Kontrollgruppe gewertet werden. Allerdings muss für diese Untersuchungen auf die geringe Zahl von bekannten Erfahrungswerten hingewiesen werden, da bei beiden die „Normalwerte“ im Moment noch als eher spekulativ angesehen werden müssen (siehe dazu auch Kapitel 4.3.7).

4.3.6.3 Flimmerperimetrie (PULSAR®)

Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich für den Mittelwert der absoluten Empfindlichkeit ($p= 0,029$), den mittleren Defekt ($p= 0,045$) und die Verlustvarianz nachweisen ($p= 0,047$, Seite 93, Tabelle 16). Im Durchschnitt hat die Patientengruppe also eine erniedrigte Kontrastempfindlichkeit ($\Delta MS -1,84 \pm 2,86$ dB) und mehr diffuse ($\Delta MD +1,56 \pm 2,61$) und lokalisierte ($\Delta sLV +0,63 \pm 0,94$) Gesichtsfelddefekte.

Ähnlich wie bei der im letzten Abschnitt beschriebenen FDT-Perimetrie wird das Pulsar®-Perimeter zur Glaukom-Frühdagnostik eingesetzt, wobei man im Vergleich von einer höheren Sensitivität für mikrozirkulatorisch-bedingte Auffälligkeiten ausgeht. So ließ sich bereits zeigen, dass die Flimmerperimetrie für die Detektion von Gesichtsfelddefekten bei okulärer Hypertension und mildem (beginnendem) Glaukom eine geeignete Untersuchung darstellt [206]. Im Vergleich zur FDT-Perimetrie zeigt sie glaukomatöse Gesichtsfeldveränderungen früher und sensitiver [306]. Bei geringen Lerneffekten liefert sie stabile und sensitive Ergebnisse [307].

Die auffälligen Ergebnisse in der Patientengruppe weisen auf Kontrastsinnstörungen bei den RA-Patienten hin. Man kann schlussfolgern, dass auch die retinalen Ganglienzellen von der Grunderkrankung betroffen sind. Dies kann als Hinweis auf Veränderungen der mikrozirkulatorischen Funktion der Retina bei den RA-Patienten gewertet werden. Dass in keiner anderen perimetrischen Untersuchung eine ähnliche Abweichung gefunden wurde spricht dafür, dass es sich um spezifische Veränderungen handeln kann, die lediglich bestimmte Sinnesqualitäten des Sehsinns betreffen. Man könnte weiterhin daraus schlussfolgern, dass diese in der Pulsar®-Perimetrie nachweisbaren Einbußen nicht als Frühformen eines voranschreitenden Geschehens mit progredienten Gesichtsfelddefekten betrachtet werden können. Ob es sich aber um reversible Veränderungen, evtl. sogar mit Korrelation zur Krankheitsaktivität, handelt, ließ sich mit unseren Daten nicht nachweisen (Abbildung 47). Zu diesem Zweck wären intraindividuelle Verlaufsdaten sinnvoll.

Vor dem Hintergrund der genannten Überlegungen scheint es interessant, ob sich auch in anderen Sinnesqualitäten subtile Veränderungen nachweisen lassen, die lediglich durch hochsensitive Diagnostik nachgewiesen werden können. So gehören Farbwahrnehmungsänderungen zu den ersten Veränderungen durch gestörte mikrovaskuläre Prozesse [291]. Ausgehend von Studien, bei denen Farbsehstörungen als Ausdruck mikrovaskulärer Störungen, z. B. bei koronarer Herzkrankheit u. a., nachweisbar waren, wäre der Einsatz sensitiverer Farbsehtests sinnvoll.

4.3.7 RVA

Der Nachweis von Auffälligkeiten in der RVA-Untersuchung wurde bewusst als primäres Zielkriterium formuliert, da Veränderungen der Gefäßregulation als Bestandteil der akzelerierten Atherosklerose bei RA angenommen werden können. Bei Patienten mit RA, insbesondere bei positivem HLA-DRB1-Allel-Nachweis, konnte mit anderen Methoden (z.B. dopplersonografisch) eine signifikante Reduktion der (endothelialen) NO-abhängigen Vasodilatation nachgewiesen werden [144]. Wir erwarteten, diese Beobachtungen durch die Selektion CCP-positiver Patienten (deren HLA-Status als positiv angenommen werden kann, jedoch nicht bekannt ist, vgl. 1.1.6.3) mit der RVA-Messung nachvollziehen zu können. Die Gefäßdilatation zur Regulation des retinalen Blutflusses nach Stimulation mit Flickerlicht wird wesentlich durch Stickstoffmonoxid (NO) reguliert. So ließ sich in RVA -Messungen eine Abnahme der Dilatationsfähigkeit nach Gabe eines NO-Synthetase-Hemmers (NG-monomethyl-L-arginine) nachweisen [227]. Diese Beobachtung wird unterstützt durch Messungen der NO-Konzentration der Retina bei der Katze,

die nach Flickerlicht-Exposition deutlich reduziert waren [308]. Diese endothel-abhängige NO-Produktion ist auch bei der Katze für die Vasodilatation hauptverantwortlich [309].

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass es bei anderen vaskulären Erkrankungen zu endothelialen Dysfunktionen kommt, die direkte Auswirkungen auf die Vasomotorik und damit auf die Reaktionsfähigkeit retinaler Gefäße auf Stimulation mit Flickerlicht haben. Bisher wurden mit der RVA-Technik hauptsächlich Populationen untersucht, die unter Pathologien der Augen, wie z.B. dem Normaldruck-Glaukom [310] oder unter Erkrankungen leiden, die man entweder als primär vaskulär-bedingt ansieht, wie beispielsweise der arteriellen Hypertonie, oder deren Auswirkungen auf das Gefäßsystem der Augen bereits bekannt sind, wie der diabetischen Retinopathie bei Diabetes Mellitus (DM) [217, 221, 222, 226]. In einer Untersuchung an insgesamt 140 Patienten mit Diabetes Mellitus (68 Typ 1 und 72 Typ 2 Diabetes) im Vergleich zu 53 Gesunden Probanden ließ sich sogar eine Abhängigkeit von der Schwere der diabetischen Retinopathie nachweisen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Messung der arteriellen Dilatation auf definierte Flickerlichtreize somit eine Möglichkeit der Prognosebeurteilung im Rahmen der Diabetesbetreuung bietet [261, 311].

Weiterhin konnten bei Menschen mit Neigungen zu Vasospasmen, repräsentiert durch das pathologische Auftreten kalter Extremitäten, Auffälligkeiten mit RVA-Untersuchungen nachgewiesen werden [312, 313]. Wie unter 1.1.9.5 beschrieben, findet man die Neigung zu Vasospasmen bei RA-Patienten als assoziiertes Immunphänomen, das man bei entsprechender Ausprägung als Raynaud-Phänomen bezeichnet.

Auch bei anderen immunologischen Erkrankungen konnten bereits Auffälligkeiten des retinalen Blutflusses und der Gefäßregulation beobachtet werden. So kommt es bei HIV-Infizierten zu reduziertem Blutfluss im Bereich der posterioren Retina [314]. Die Auffälligkeiten bei HIV-Infektionen können als ein weiterer Hinweis für die Zusammenhänge zwischen Endothelzellfunktion und Immunsystem gewertet werden. In verschiedenen in vitro-Untersuchungen konnte der Verlust der endothelabhängigen Vasodilatationsfähigkeit durch den direkten vasokonstriktorisches Einfluss von pro-inflammatorischen Zytokinen, wie TNF- α , IL-1 β und IL-6 bereits nachgewiesen werden [98, 315]. Diese und andere Zytokine sind, teilweise auch in Phasen der klinischen Remission, bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis erhöht im Blut nachweisbar [140] und die resultierende gestörte Relaxationsfähigkeit der Gefäße ist mit anderen Methoden auch in vivo bereits nachgewiesen worden [269].

Aus theoretischen Gesichtspunkten ist die Retina die beste, und bisher wahrscheinlich einzige Lokalisation im Körper, an der die neurovaskuläre Kopplung, d.h. die Reaktion der ortständigen Gefäße auf neuronale und neurohumorale Signale, beobachtet und gemessen werden kann. Bei der Reizung mit Flickerlicht handelt es sich dabei sogar um einen definierbaren Reiz, so dass die Reaktionsstärke in Abhängigkeit davon bestimmt werden kann. Dabei stehen die lokalen metabolischen und endothelialen Prozesse in komplexer Beziehung zu zentral-nervösen und neurovaskulären Regulationen [237]. Störungen dieses diffizilen Systems im Rahmen einer generalisierten, folgeschweren Erkrankung wie der RA und ihrer begleitenden Immunphänomene erschienen daher hochwahrscheinlich.

Die hier vorgestellten RVA-Messergebnisse zeigen jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten und den Probanden der Kontrollgruppe. Insbesondere die (analog zu den Studienergebnissen bei Diabetes Mellitus) vermutete Abhängigkeit des Gefäßverhaltens in der RVA-Messung zur aktuellen Krankheitsaktivität ließ sich nicht schlüssig zeigen. Auffällig ist dabei, dass die Messungen der beiden Gruppen, also auch die der Kontrollgruppe, durchschnittlich nicht den Normgrenzen entsprechen, die von der Software des Gerätes vorgegeben werden. So sind

in beiden Gruppen bei mehr als der Hälfte der Teilnehmer nur verminderte („reduziert“ bzw. „keine“) Reaktionen der Arterien und Venen nachweisbar gewesen (vgl. Tabelle 22, S. 100 und Tabelle 23, S. 101). Die Normwertangaben des Herstellers des RVA-Gerätes sind jedoch noch als spekulative Normalwerte zu verstehen. Hingegen entsprechen die Mittelwerte beider Gruppen, aber insbesondere der Kontrollgruppe, weitgehend den Ergebnissen, die in anderen großen Erhebungen bei gesunden Kontrollen gefunden wurden [261].

Es ließ sich keine Abhängigkeit der RVA-Messergebnisse von Parametern der Krankheitsaktivität nachweisen (Abbildung 48, S. 102 und Abbildung 49, S. 103). Weiterhin wurde weder bei den Patienten noch bei den Probanden eine Korrelation der Gefäßreaktionen zu Lebensalter, BMI, Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Blutdruck gefunden (Abbildung 50, S. 104). Das entspricht den aus der Literatur bekannten Ergebnissen, dass die retinale Gefäßanalyse vom Alter sowie von normotensiven Blutdruckwerten und normofrequentem Herzrhythmen unabhängig ist [316, 317, 318].

Zur Erklärung und Interpretation unserer Ergebnisse und insbesondere dem Ausbleiben eines signifikanten Unterschieds zwischen den beiden Gruppen lassen sich verschiedene Hypothesen aufstellen:

1. Die Patientengruppe ist insgesamt sehr inhomogen. Dies hat Vorteile im Bezug auf die Repräsentativität für das Gesamtkollektiv aller RA-Patienten und wurde deshalb initial auch nicht als ungünstige Selektion betrachtet. So wurden bewusst Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien, mit unterschiedlicher Aktivität, Krankheitsdauer, Gelenkzerstörung und vor allem unterschiedlichen Therapieformen in die Untersuchung miteingeschlossen. Retrospektiv kann diese Inhomogenität jedoch auch als Hindernis für den signifikanten Nachweis von RA- bzw. Entzündungs-spezifischen Auffälligkeiten betrachtet werden. So ist beispielsweise die Therapie mit TNF- α -Antagonisten, unter der zwei der untersuchten Patienten standen, mit einem fundamentalen Eingriff in immunologische bzw. inflammatorische und damit letztlich auch vaskuläre bzw. atherosklerotische Prozesse gleichzusetzen. Auch andere der eingesetzten (Basis-)Therapeutika, wie z.B. MTX, das von knapp der Hälfte der untersuchten Patienten (48%) eingenommen wird, haben positiven Einfluss auf die kardiovaskuläre Risikosituation und dem zugrunde liegend wahrscheinlich auch auf die endotheliale Regulation [79]. Unabhängig vom dokumentierten Basistherapeutikum nehmen RA-Patienten häufig weitere Medikamente ein, was in unserer Studie nicht standardisiert erfasst wurde. So sind insbesondere Glucocorticoide und Schmerzmittel aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) und der Coxibe (Hemmer der Cyclooxygenase 2, COX2-Hemmer) zu nennen, wobei hier eher ein negativer Effekt für die endotheliale Regulationsfähigkeit angenommen werden muss (siehe dazu 4.4).
2. Durch die Ausschlusskriterien wurden insbesondere die RA-Patienten aus der Studie ausgeschlossen, die bereits an einer arteriellen Hypertonie leiden oder bei denen eine andere vaskuläre Pathologie bekannt war. Dies geschah, um RA-spezifische Aussagen zu ermöglichen und Frühformen vaskulärer Komorbidität früher als mit anderen Methoden (wie z. B. der Blutdruckmessung) aufzudecken (vgl. 4.1.3.1). Man muss jedoch bemerken, dass die arterielle Hypertonie möglicherweise einen fundamentalen Entwicklungsschritt bzw. ein obligates Phänomen in der Atherosklerose-Genese im Allgemeinen und speziell bei der RA darstellt. Sie ist bei RA-Patienten in bis zu 70% der Fälle als Komorbidität nachweisbar, bei mehr als einem Drittel dieser Patienten nicht behandelt und bei fast einem Viertel nur unzureichend eingestellt [159, 161]. Das Risiko der Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse steigt mit dem Vorliegen dieser Komorbidität deutlich an, wahrscheinlich mehr als durch die arterielle Hypertonie ohne gleichzeitige RA-Erkrankung [162]. Aufgrund der Pathophysiologie der Athero-

sklerose stellt der arterielle Hypertonus nicht nur einen Risikofaktor, sondern insbesondere für die Gefäßregulation und das Auftreten schwerer Ereignisse einen essentiellen Pathomechanismus dar (siehe 1.2.2.3).

Durch den Ausschluss dieser Hochrisiko-Gruppe fehlen die RA-Patienten, die möglicherweise deutlichere Regulationsstörungen in der RVA-Messung aufweisen würden. Man kann sogar fragen, ob durch unsere Selektion gerade die Patienten eingeschlossen wurden, bei denen die RA-spezifischen Mechanismen der Gefäßschädigung besonders niedrig oder gar nicht ausgeprägt sind. Einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe zu finden würde dadurch erschwert. Für zukünftige Studien wäre es interessant, „hypertone“ RA-Patienten einem Kollektiv vergleichbarer Hypertoniker ohne RA gegenüberzustellen. Dann könnte man evtl. RA-spezifische Aussagen generieren, ohne auf den Einschluss dieser großen und pathophysiologisch bedeutsamen Gruppe der RA-Patienten zu verzichten.

3. Im Gegensatz zu Patienten mit Diabetes Mellitus gibt es bei RA-Patienten keine typische retinale Pathologie, i.S. einer „rheumatoiden Retinopathie“. Die Ergebnisse der RVA-Untersuchungen, die kürzlich von Mandecka et al. publiziert wurden, legen eine (evtl. sogar präklinische) Korrelation der Schwere der diabetischen Retinopathie mit der Ausprägung der RVA-Auffälligkeiten nahe [311]. Bzgl. systemischer Atherosklerose, die auch beim Diabetes Mellitus essentieller Bestandteil der vaskulären Pathologie ist, wurden hier jedoch keine Aussagen gemacht. Eine retinale Beteiligung der Gefäße bei RA ist bisher nicht untersucht worden und so muss unser Forschungsansatz als vergleichsweise spekulativ angesehen werden. Auch wenn bei systemischen Erkrankungen, wie der RA, dem Diabetes Mellitus und der Atherosklerose grundsätzlich von einem ubiquitären Auftreten der Pathologie auszugehen ist, so zeigen doch alle diese Erkrankungen typische Verteilungsmuster und Organmanifestationen. So ist die Häufigkeit eines cerebralen Schlaganfalls bei den RA-Patienten nicht im gleichen Maße erhöht, wie das Herzinfarktrisiko [263]. Abgesehen von vaskulitischen Phänomenen sind für die retinalen Gefäße bei der RA bisher keine regelhaft auftretenden charakteristischen vaskulär-retinalen Pathologien, wie z.B. bei Diabetes Mellitus bekannt. Es muss daher offen bleiben, ob das Auge eine repräsentative Lokalisation für die Detektion von Frühformen einer generalisierten vaskulären Komorbidität bei der RA ist. Auf der Grundlage unserer Ergebnisse müsste diese Theorie sogar abgelehnt werden. Dass dies a priori nicht vorhersehbar war und das Auge nahezu das einzige Organ zur funktionellen Beobachtung der mikrozirkulatorischen Regulation darstellt, rechtfertigt dennoch unseren Forschungsansatz.
4. Weiterhin muss bei ausbleibender Signifikanz der Ergebnisse auch die Zusammensetzung der Kontrollgruppe kritisch hinterfragt werden. So finden sich nur bei knapp der Hälfte der „gesunden“ Kontrollpersonen unauffällige Arterienreaktionen (45,5%), bei der Venenreaktion ist der Anteil sogar noch geringer (40,9%). Neben methodischen Problemen bei der Durchführung dieser neuen Untersuchungsform, die im Durchschnitt für beide Gruppen aber vergleichbar sein sollten, und den unsicheren Normwertgrenzen, muss die Zusammensetzung der Kontrollgruppe als Ursache in Betracht gezogen werden. Die These, dass die Kontrollgruppe selbst „krank“ ist, d.h. vaskulär nicht frei von messbarer Pathologie, kann durch verschiedene Beobachtungen gestützt werden. So zeigte z.B. auch die FDT-Perimetrie Auffälligkeiten in dieser Gruppe, die im Vergleich zum Patientenkollektiv sogar statistisch signifikant waren (siehe 4.3.6.2). Das analog zur Patientengruppe gewählte, relativ hohe Durchschnittsalter (48,7 Jahre) begünstigt das Vorliegen vaskulärer Morbidität. Der Ausschluss solcher Morbiditäten in der Kontrollgruppe wurde nur mittels Anamnese und einer einmaligen Blutdruck-Messung, sowie der Funduskopie unternommen. Gerade die anamnestsichen Ausschlusskriterien könnten daher evtl. dazu geführt haben, dass nicht-ausreichend diagnostizierte Kontrollpersonen gewählt wurden, da diese bisher nur wenig

stattgehabte Arztkontakte aufwiesen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung und damit auch zu unserer Kontrollgruppe handelt es sich bei RA-Patienten dagegen um ein relativ gut überwachtes Kollektiv mit überdurchschnittlich häufigen Arztbesuchen und einer entsprechend hohen Rate an **bekannt**en (Ko-)Morbiditäten, wie dem arteriellen Hypertonus. Möglicherweise ist die Selektionsweise der Kontrollgruppe also deutlich weniger sensitiv für die Ausschlusskriterien, als für die Patientengruppe. Man hätte folglich eine überdurchschnittlich „gesunde“ RA-Kohorte mit einer altersentsprechend „kranken“ Kontrollpopulation verglichen.

5. Dem letzten Punkt muss jedoch entgegengehalten werden, dass beim Einsatz der innovativen Untersuchungstechnik mit dem RVA-Gerät etliche Parameter noch nicht einer (ausreichenden?) Standardisierung unterlegen haben. Die Messung erfolgte nur zu einem Zeitpunkt, der zu verschiedenen Tageszeiten und mit unterschiedlicher, meist unbekannter Vorbereitung der Probanden erfolgte. Speisen- und Pharmaka-Konsum, ausgenommen der in den Ausschlusskriterien formulierten Medikation, wurden nicht systematisch untersucht oder dokumentiert. Insbesondere die Auswirkung vasoaktiver Substanzen wie Koffein u.a. auf die Messergebnisse könnte dabei eine nicht unerhebliche Rolle spielen. Bereits kurzfristige Erhöhungen des intraokulären Drucks, durch Manipulation von Außen oder die Atmung von reinem Sauerstoff führen zu messbaren Veränderungen der RVA-Ergebnisse [186, 220, 319]. Im Mittel muss von der gleichen Unsicherheit der Messbedingungen in beiden Gruppen ausgegangen werden, so dass die Planung und der Versuchsablauf nicht von vornherein als falsch betrachtet werden kann. In einer Pilotstudie an einzelnen Probanden konnte Frau K. Göbel, Fachärztin für Augenheilkunde, Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik, jedoch die bereits im Tagesverlauf starke intraindividuelle Schwankungsbreite der RVA-Ergebnisse nachweisen. Zusammenfassend kann man also vermuten, dass eine verbesserte Standardisierung der Untersuchungsbedingungen evtl. zu anderen Ergebnissen hätte führen können.

Ob die Ergebnisse durch ein oder mehrere der genannten Aspekte modifiziert worden sind muss offen bleiben. Eine absolute Kontrolle der genannten Faktoren ist sicher auch unter sorgfältigster Berücksichtigung der gemachten Hinweise nur eingeschränkt möglich. Daher erscheint nicht zuletzt die relativ kleine Gruppengröße als zusätzliche Hürde zur Darstellung signifikanter Ergebnisse, da sich Einzeleffekte dadurch stärker auf die Durchschnittswerte auswirken konnten.

4.3.8 Dynamische Konturtonometrie und Okuläre Pulsamplitude

Die Untersuchung der okulären Pulsamplitude ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die zur Diagnostik bei verschiedenen Glaukomformen entwickelte Untersuchungstechnik zeigte bei den RA-Patienten keine charakteristischen Veränderungen. Auch hier kann man auf das Fehlen charakteristischer okulärer Pathologie im Bezug auf den Augennendruck bei RA verweisen (vgl. 4.3.7).

Die im Vergleich zu den mit dem „klassischen“ Goldmann-Appanations-Tonometer bestimmten intraokulären Druckwerte um knapp 3 mmHg höheren Messwerte sind methodisch bedingt und entsprechend in der Literatur beschrieben [208, 209]. Die Patientengruppe liegt mit dem Mittelwert von $2,64 \pm 0,98$ mmHg näher an den Durchschnittswerten der genannten Publikationen von ca. 3 mmHg, als die Kontrollgruppe mit durchschnittlich $2,28 \pm 0,72$ mmHg. Auch hier kann die „kranke“ Kontrollgruppe abenso als Erklärung herangezogen werden, wie die Unsicherheit der bisher bekannten Normwerte (vgl. 4.3.7). Wir gehen eher von einem Zufallsbefund aus, i.S. der Schwankungsbreite tatsächlich „normaler“ Ergebnisse.

4.4 Diskussion weiterer Einflussfaktoren

Neben den bereits Beschriebenen gab es noch weitere Faktoren, die die Untersuchungsergebnisse beeinflussen konnten. Bereits unter 4.3.7 wurde die aktuelle Therapie der eingeschlossenen RA-Patienten kurz thematisiert. So standen immerhin zwei der untersuchten Patienten unter Therapie mit TNF- α -Antagonisten (8%). Experimentelle und klinische Studien konnten belegen, dass diese auch die vaskulären bzw. atherosklerotischen Prozesse maßgeblich beeinflussen kann:

1. TNF- α -Blockade führt unmittelbar und ohne Veränderung der CRP-Spiegel zu verbesserter Endothel-abhängiger Vasodilatationsfähigkeit. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass nicht die Verminderung der systemischen Entzündung allein zur Verbesserung der endothelialen Dysfunktion führt, sondern die veränderte TNF- α -Konzentration und -Wirkung im Gefäßsystem [110].
2. TNF- α -Antagonisten reduzieren schnell, aber nur transient die Konzentration von Adhäsionsmolekülen im Serum bei RA-Patienten [320, 321, 322]. Dies ließ sich auch für andere das Gefäßsystem betreffende rheumatische Erkrankungen, wie z.B. ANCA-assoziiierter Vaskulitiden nachweisen [323].
3. Kontroverse Daten gibt es bzgl. therapeutischer TNF- α -Blockade und Herzinsuffizienz: So gibt es Hinweise, dass bei fortgeschrittener Myokardinsuffizienz eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten nicht zu einer Verbesserung der Lebenserwartung führt [324] und deren Einsatz ab Stadium 3 (nach Einteilung der New York Heart Association, NYHA) kontraindiziert sei [325]. In einer kürzlich veröffentlichten Auswertung des nationalen Biologika-Registers in Deutschland zeigte sich jedoch für RA-Patienten kein negativer Effekt auf das relative Risiko für die Entwicklung bzw. Verschlechterung einer Herzinsuffizienz in allen Stadien [326].
4. Wie bereits mehrfach genannt, reduziert die Therapie mit TNF- α -Antagonisten jedoch insgesamt signifikant die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei RA-Patienten [327].
5. Diese Risikoreduktion scheint allerdings eindeutig vom Ansprechen der Therapie abhängig und ist bei „traditionellen“ Basistherapeutika (DMARD), wie Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin u.a. in etwas weniger ausgeprägter Weise ebenso nachweisbar [79, 328, 329].

Die unter 5. genannten Daten zeigen, dass auch die anderen bei den untersuchten Patienten eingesetzten Basistherapeutika Einfluss auf das Gefäßsystem und ggf. auf die endotheliale Regulation haben müssen. Lediglich 5 (20%) der RA-Patienten in unserer Untersuchung standen aktuell nicht unter einer Basistherapie. Optimistisch könnte man unsere Daten dahingehend interpretieren, dass die durchgehend relativ gute medikamentöse Kontrolle zu einer Angleichung der Ergebnisse der vaskulär-gefährdeten RA-Patienten an die der (altersentsprechend subklinisch vaskulär-morbiden) Kontrollgruppe geführt hat.

Zusammenfassend sind die kurzfristigen und langwirksamen Einflüsse der multiplen medikamentösen Therapie in unserer Studie retrospektiv nur schwer kontrollierbar. Am Studientag eingenommene Medikamente, die einen Einfluss haben können, wie z.B. nicht-steroidale Antirheumatika (konventionelle NSAR und Coxibe) und Glucokortikoide wurden nicht in besonderem Maße berücksichtigt und Basistherapeutika haben wahrscheinlich tiefgreifende Auswirkungen auf das Gefäßsystem.

Zuletzt soll noch der Einfluß der Geschlechterverteilung in unserer Erhebung angesprochen werden. Wie bereits beschrieben (s. 4.2) wurden deutlich mehr Frauen untersucht. Dies entspricht der Geschlechterverteilung bei RA-

Patienten und wurde deswegen nicht als störend antizipiert. Wir gehen eher von einer im Vergleich zu Nicht-RA-Patienten ähnlichen Pathogenese der vaskulären Morbidität bei RA-Patienten beider Geschlechter aus. Ob die Verschlechterung der kardiovaskulären Risikosituation, die im Vergleich zu Gesunden die weiblichen RA-Patienten jedoch deutlicher betrifft, von geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Mechanismen getragen wird ist bisher aber unklar [330].

5 Zusammenfassung

In dieser interdisziplinären Pilotstudie wurden ophthalmologische Befunde von 25 Patienten mit diagnostizierter Rheumatoider Arthritis, die Antikörper gegen zyklische-citrullinierte Peptide im Serum aufwiesen, mit den Befunden von 22 gesunden Kontrollprobanden verglichen.

Dabei ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in der Flimmer-Perimetrie, einer neuen und sensitiven Perimetrie-Methodik nachweisen. Die RA-Patienten wiesen durchschnittlich schlechtere Kennzahlen auf, wobei sich keine lineare Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität nachweisen ließ. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es bei RA-Patienten zu selektiven Kontrastsinnstörungen kommt und bedeutet, dass auch die retinalen Ganglienzellen von dieser Autoimmunerkrankung betroffen sind. Ob diese Veränderungen auf mikrozirkulatorischen Pathologien bei RA beruhen bleibt spekulativ. Für die weitere Ursachenforschung bietet sich daher der parallele Einsatz weiterer Untersuchungsmethoden, wie z.B. der Kapillarmikroskopie an.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Untersuchung des Augenhintergrundes und den Messungen des intraokulären Drucks, weder mit dem Goldmann-Appplanationstonometer, noch mit der dynamischen Konturtonometrie. Man kann schlussfolgern, dass es bei Patienten mit einer CCP-positiven RA zu keiner Beeinflussung des Augeninnendruckes und der okulären Pulsamplitude kommt.

Die These, dass sich die im Rahmen der RA als Komorbidität auftretenden vaskulären Veränderungen an retinalen Gefäßen frühzeitig mit der eingesetzten RVA-Methode nachweisen lassen, konnte mit dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der vaskulären Reaktion auf Flickerlicht bei den untersuchten RA-Patienten verglichen mit einer im Alters- und Geschlechtsprofil ähnlichen Kontrollgruppe. Die Befunde der Patientengruppe waren im Vergleich mit den Ergebnissen der gesunden Kontrollgruppen dieser und anderer Studien nicht statistisch signifikant verändert. Verschiedene Ursachen kommen in Frage, um die Abweichung der Ergebnisse von der ursprünglichen Erwartung zu erklären. Angefangen bei der Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien und der Teilnehmer-Rekrutierung bis zu der konkreten Durchführung der Untersuchungen sind konzeptionell- und methodisch-bedingte Fehlerquellen in allen Stufen der Versuchsplanung, -durchführung und -auswertung möglich.

Die bei RA-Patienten eindeutig nachweisbare vaskuläre Komorbidität hat mit hoher Wahrscheinlichkeit auch Auswirkungen auf das visuelle System. Dabei sind die Morphologie und die Funktion retinaler Gefäße klinisch besonders leicht zugänglich und interessant. Auch nach Gewinnung der hier präsentierten Ergebnisse scheint es daher weiter sinnvoll, RVA-Untersuchungen an RA-Patienten durchzuführen. Dabei muss in der Zukunft insbesondere gezeigt werden, welche kurz- und langfristigen Einflussfaktoren auf die RVA-Technik vor der Untersuchung erfasst und standardisiert werden müssen, um die Aussagekraft derartiger Erhebungen zu verbessern.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass es bei RA gehäuft zu Sicca-Syndromen und deren Folgen kommt. Es konnte, mit Ausnahme der auffälligen Ergebnisse der Flimmer-Perimetrie, keine andere RA-spezifische okuläre Komorbidität nachgewiesen werden.

Es wurde versucht, okuläre Phänomene, die möglicherweise mikrozirkulatorisch bedingt sind, in Relation zur Krankheitsaktivität der RA zu setzen. Die inflammationsabhängige Erhöhung des kardiovaskulären Risikos der RA-Patienten wurde dabei argumentativ zugrunde gelegt. Es gelang leider bei keiner der Untersuchungen, einen direkten

Zusammenhang herzustellen. In Zukunft sollte durch weitere Untersuchungen und bessere Standardisierung versucht werden, die aktuelle und langfristige Entzündungsaktivität der Patienten besser einschätzbar zu machen. So bieten sich Laborparameter zur zusätzlichen Bestimmung der inflammatorischen Aktivität und längerfristige Verlaufsbeobachtungen der hier eingesetzten Parameter an. Weiterhin sollte die medikamentöse Therapie, die anti-inflammatorische und vaskuläre Wirkungen haben kann, besser untersucht und ggf. standardisiert werden.

Zuletzt muss angemerkt werden, dass bei keinem der untersuchten Patienten und Kontrollen eine, wie auch immer durchgeführte, Untersuchung der Herzkranzgefäße oder eines anderen Gefäßsystems vorlag. So ist es einerseits schwer abschätzbar, wieweit die RA-Patienten bereits von einer kardiovaskulären Komorbidität betroffen waren und weiterhin, ob die (anamnestisch und klinisch) scheinbar „gesunde“ Kontrollgruppe ggf. nur „schlecht“ untersucht war. Eine Korrelation der Untersuchungsergebnisse mit mindestens einer weiteren, direkt das Gefäßsystem betreffenden Untersuchungsmethode, wie z.B. einer dopplersonografischen arteriellen Wanddicken- und Flussmessung scheint daher zukünftig sinnvoll.

Literaturverzeichnis

- [1] www.rheumanet.org (2002): Thema des Monats Oktober 2002: Rheumatoide Arthritis (RA), Definition, Diagnose, Verlauf, Therapie <http://www.rheumanet.org>
- [2] Kavanaugh, A. (2007): Economic issues with new rheumatologic therapeutics, *Curr Opin Rheumatol* (Band 19), Nr. 3, Seite 272-6.
- [3] Lipsky, P. E. und Kavanaugh, A. (1999): The impact of pharmaco-economic considerations on the utilization of novel anti-rheumatic therapies, *Rheumatology* (Oxford) (Band 38 Suppl 2), Seite 41-4.
- [4] Pugner, K. M.; Scott, D. I.; Holmes, J. W., et al. (2000): The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view, *Semin Arthritis Rheum* (Band 29), Nr. 5, Seite 305-20.
- [5] Merkesdal, S.; Huelsemann, J. L.; Mittendorf, T., et al. (2006): [Productivity costs of rheumatoid arthritis in Germany. Cost composition and prediction of main cost components], *Z Rheumatol* (Band 65), Nr. 6, Seite 527-34.
- [6] Merkesdal, S.; Ruof, J.; Mittendorf, T., et al. (2002): [Health economics research in the area of chronic polyarthritis], *Z Rheumatol* (Band 61), Nr. 1, Seite 21-9.
- [7] Gromnica-Ihle, E. (2005): *Rheumatoide Arthritis*, Dietel M., Suttrop N., Zeitz M., Harrissons Innere Medizin, 16. Auflage, Seite 2115-2124, McGraw-Hill.
- [8] Gregersen, P. K.; Silver, J. und Winchester, R. J. (1987): The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* (Band 30), Nr. 11, Seite 1205-13.
- [9] Glossop, J. R.; Nixon, N. B.; Dawes, P. T., et al. (2003): No association of polymorphisms in the tumor necrosis factor receptor I and receptor II genes with disease severity in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* (Band 30), Nr. 7, Seite 1406-9.
- [10] Plenge, Robert M.; Seielstad, Mark; Padyukov, Leonid, et al. (2007): TRAF1-C5 as a Risk Locus for Rheumatoid Arthritis -- A Genomewide Study, *N Engl J Med* (Band 357), Nr. 12, Seite 1199-1209.
- [11] www.wikipedia.de (2007): Online Enzyklopädie, 2007, 08.10.2007, <http://de.wikipedia.org>
- [12] Yamamoto, Kazuhiko und Yamada, Ryo (2007): Lessons from a Genomewide Association Study of Rheumatoid Arthritis, *N Engl J Med* (Band 357), Nr. 12, Seite 1250-1251. URL: <http://content.nejm.org>
- [13] Vang, T.; Miletic, A. V.; Bottini, N., et al. (2007): Protein tyrosine phosphatase PTPN22 in human autoimmunity, *Autoimmunity* (Band 40), Nr. 6, Seite 453-61.
- [14] Villiger PM, Brühlmann P. (1999): *Rheumatoide Arthritis*, Alexander K, et al., Thiemes Innere Medizin Seite 1622-31, Thieme Verlag
- [15] Raterman, H. G.; van Halm, V. P.; Voskuyl, A. E., et al. (2007): Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism which amplifies its cardiovascular risk, *Ann Rheum Dis* (Band 8), Seite 8.
- [16] Pedersen, M.; Jacobsen, S.; Garred, P., et al. (2007): Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark, *Arthritis Rheum* (Band 56), Nr. 5, Seite 1446-53.
- [17] Choy, Ernest H. S. und Panayi, Gabriel S. (2001): Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis, *N Engl J Med* (Band 344), Nr. 12, Seite 907-916. URL: <http://content.nejm.org>
- [18] Bukhari, M.; Lunt, M.; Harrison, B. J., et al. (2002): Erosions in inflammatory polyarthritis are symmetrical regardless of rheumatoid factor status: results from a primary care-based inception cohort of patients, *Rheumatology* (Oxford) (Band 41), Nr. 3, Seite 246-52.
- [19] Alten, R.; Bolten, W.; Krüger, K., et al. (2004): *Merckle Rheumatologie visuell - Rheumatologische Bild-datenbank*, Stuttgart, Thieme Verlag, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage
- [20] Emery, P.; Breedveld, F. C.; Dougados, M., et al. (2002): Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide, *Ann Rheum Dis* (Band 61), Nr. 4, Seite 290-7.
- [21] Arnett, F. C.; Edworthy, S. M.; Bloch, D. A., et al. (1988): The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* (Band 31), Nr. 3, Seite 315-24.
- [22] Rau, R. (2000): *Basistherapie der rheumatoiden Arthritis* (Band 1. Auflage), UNI-MED Verlag AG, Bremen.

- [23] DGRh (2007): Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie, Steinkopff Verlag, Darmstadt.
- [24] Gabay, Cem und Kushner, Irving (1999): Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation, *N Engl J Med* (Band 340), Nr. 6, Seite 448-454. URL: <http://content.nejm.org>
- [25] Waaler, E. (1940): On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles, *Acta Pathol Microbiol Scand* (Band 17), Seite 172-188.
- [26] Rose, HM; Ragan, C; Pearce, E and Lipman, MO (1949): Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis, *Proc Soc Exp Biol Med* (Band 68), Seite 1.
- [27] Saraux, A.; Berthelot, J. M.; Chales, G., et al. (2002): Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* (Band 47), Nr. 2, Seite 155-65.
- [28] Visser, H.; Gelinck, L. B.; Kampfraath, A. H., et al. (1996): Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* (Band 55), Nr. 3, Seite 157-61.
- [29] Newkirk, M. M. (2002): Rheumatoid factors: host resistance or autoimmunity?, *Clin Immunol* (Band 104), Nr. 1, Seite 1-13.
- [30] Schulze-Koops, H. und Manger, B. (2006): [Diagnostic and prognostic significance of antibodies against citrullinated peptides], *Dtsch Med Wochenschr* (Band 131), Nr. 6, Seite 269-71.
- [31] Bas, S.; Perneger, T. V.; Seitz, M., et al. (2002): Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors, *Rheumatology* (Oxford) (Band 41), Nr. 7, Seite 809-14.
- [32] Rantapaa-Dahlqvist, S.; de Jong, B. A.; Berglin, E., et al. (2003): Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* (Band 48), Nr. 10, Seite 2741-9.
- [33] Berglin, E.; Johansson, T.; Sundin, U., et al. (2006): Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset, *Ann Rheum Dis* (Band 65), Nr. 4, Seite 453-8.
- [34] Mewar, D.; Coote, A.; Moore, D. J., et al. (2006): Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* (Band 8), Nr. 4, Seite R128.
- [35] Inanc, N.; Dalkilic, E.; Kamali, S., et al. (2007): Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, *Clin Rheumatol* (Band 26), Nr. 1, Seite 17-23.
- [36] Korkmaz, C.; Us, T.; Kasifoglu, T., et al. (2006): Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations, *Clin Biochem* (Band 39), Nr. 10, Seite 961-5.
- [37] Turesson, C.; Jacobsson, L. T.; Sturfelt, G., et al. (2007): Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* (Band 66), Nr. 1, Seite 59-64.
- [38] Alenius, G. M.; Berglin, E. und Rantapaa Dahlqvist, S. (2006): Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation, *Ann Rheum Dis* (Band 65), Nr. 3, Seite 398-400.
- [39] Martinez, J. B.; Valero, J. S.; Bautista, A. J., et al. (2007): Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature, *Clin Exp Rheumatol* (Band 25), Nr. 1, Seite 47-53.
- [40] van Gaalen, F. A.; van Aken, J.; Huizinga, T. W., et al. (2004): Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* (Band 50), Nr. 7, Seite 2113-21.
- [41] Nishimura, K.; Sugiyama, D.; Kogata, Y., et al. (2007): Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis, *Ann Intern Med* (Band 146), Nr. 11, Seite 797-808.
- [42] Klareskog, L.; Stolt, P.; Lundberg, K., et al. (2006): A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination, *Arthritis Rheum* (Band 54), Nr. 1, Seite 38-46.
- [43] Lee, H. S.; Irigoyen, P.; Kern, M., et al. (2007): Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts, *Arthritis Rheum* (Band 56), Nr. 6, Seite 1745-53.

- [44] van der Helm-van Mil, A. H.; Verpoort, K. N.; le Cessie, S., et al. (2007): The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide, *Arthritis Rheum* (Band 56), Nr. 2, Seite 425-32.
- [45] Verpoort, K. N.; Papendrecht-van der Voort, E. A.; van der Helm-van Mil, A. H., et al. (2007): Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLA-DRB1 shared epitope alleles, *Arthritis Rheum* (Band 56), Nr. 9, Seite 2913-8.
- [46] Shovman, O.; Gilburd, B.; Zandman-Goddard, G., et al. (2005): The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis, *Clin Dev Immunol* (Band 12), Nr. 3, Seite 197-202.
- [47] Vander Cruyssen, B.; Hoffman, I. E.; Peene, I., et al. (2007): Prediction models for rheumatoid arthritis during diagnostic investigation: evaluation of combinations of rheumatoid factor, anti-citrullinated protein/peptide antibodies and the human leucocyte antigen-shared epitope, *Ann Rheum Dis* (Band 66), Nr. 3, Seite 364-9.
- [48] Smolen, J. S. und Steiner, G. (2003): Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis, *Nat Rev Drug Discov* (Band 2), Nr. 6, Seite 473-88.
- [49] Kaarela, K. (1985): Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol Suppl* (Band 57), Seite 1-54.
- [50] Kremer, J. M.; Westhovens, R.; Leon, M., et al. (2003): Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig, *N Engl J Med* (Band 349), Nr. 20, Seite 1907-15.
- [51] Cohen, S.; Hurd, E.; Cush, J., et al. (2002): Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* (Band 46), Nr. 3, Seite 614-24.
- [52] Smolen, J. S.; Beaulieu, A.; Rubbert-Roth, A., et al. (2008): Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial., *Lancet* (Band 371), Nr. 9617, Seite 961-3.
- [53] Alten, R.; Gram, H.; Joosten, L.A., et al. (2008): The human anti-interleukin-1b monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof of concept study in rheumatoid arthritis patients., *Arthritis Res Ther* (Band 10), Nr. 3, Seite R67.
- [54] Moreland, L. W.; Alten, R.; van den Bosch, F., et al. (2002): Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig an LEA29Y eightyfive days after the first infusion., *Arthritis & Rheumatism* (Band 46), Nr. 6, Seite 1470-9.
- [55] Chandrasekaran, A. N. und Radhakrishna, B. (1995): Rheumatoid arthritis and connective tissue disorders: India and South-East Asia, *Baillieres Clin Rheumatol* (Band 9), Nr. 1, Seite 45-57.
- [56] Carmona, L.; Gonzalez-Alvaro, I.; Balsa, A., et al. (2003): Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity, *Ann Rheum Dis* (Band 62), Nr. 9, Seite 897-900.
- [57] Calguneri, M.; Ureten, K.; Akif Ozturk, M., et al. (2006): Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey, *Clin Exp Rheumatol* (Band 24), Nr. 3, Seite 305-8.
- [58] Turesson, C. und Jacobsson, L. T. (2004): Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis, *Scand J Rheumatol* (Band 33), Nr. 2, Seite 65-72.
- [59] Mikuls, T. R.; Kazi, S.; Ciper, D., et al. (2007): The association of race and ethnicity with disease expression in male US veterans with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* (Band 34), Nr. 7, Seite 1480-4.
- [60] Gorman, J. D.; David-Vaudey, E.; Pai, M., et al. (2004): Particular HLA-DRB1 shared epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid vasculitis, *Arthritis Rheum* (Band 50), Nr. 11, Seite 3476-84.
- [61] Goronzy, J. J. und Weyand, C. M. (1994): Vasculitis in rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* (Band 6), Nr. 3, Seite 290-4.
- [62] Bacons, P. A. und Kitas, G. D. (1994): The significance of vascular inflammation in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* (Band 53), Nr. 10, Seite 621-3.
- [63] Saraux, A.; Allain, J.; Guedes, C., et al. (1996): Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol* (Band 35), Nr. 8, Seite 752-4.

- [64] Altomonte, L.; Zoli, A.; Galossi, A., et al. (1995): Microvascular capillaroscopic abnormalities in rheumatoid arthritis patients, *Clin Exp Rheumatol* (Band 13), Nr. 1, Seite 83-6.
- [65] Voskuyl, A. E.; Hazes, J. M.; Zwinderman, A. H., et al. (2003): Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis, *Ann Rheum Dis* (Band 62), Nr. 5, Seite 407-13.
- [66] Wolfe, F. und Michaud, K. (2004): Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients, *Arthritis Rheum* (Band 50), Nr. 6, Seite 1740-51.
- [67] Reddy, S. C. und Rao, U. R. (1996): Ocular complications of adult rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* (Band 16), Nr. 2, Seite 49-52.
- [68] Shaw, C.; Banik, S.; Islam, M. N., et al. (2003): Rheumatoid arthritis and ocular involvement, *J Indian Med Assoc* (Band 101), Nr. 9, Seite 537-8.
- [69] Tischendorf, F. W. (2004): *Rheumatologische Erkrankungen*, 1. Auflage, Tischendorf, F. W., *Auge und Innere Medizin - Okuläre Veränderungen bei systemischen Erkrankungen*, Schattauer, Stuttgart.
- [70] Allebeck, P.; Ahlbom, A. und Allander, E. (1981): Increased mortality among persons with rheumatoid arthritis, but where RA does not appear on death certificate. Eleven-year follow-up of an epidemiological study, *Scand J Rheumatol* (Band 10), Nr. 4, Seite 301-6.
- [71] Wallberg-Jonsson, S.; Ohman, M. L. und Dahlqvist, S. R. (1997): Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden, *J Rheumatol* (Band 24), Nr. 3, Seite 445-51.
- [72] del Rincon, I. D.; Williams, K.; Stern, M. P., et al. (2001): High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors, *Arthritis Rheum* (Band 44), Nr. 12, Seite 2737-45.
- [73] Gonzalez-Gay, M. A.; Gonzalez-Juanatey, C. und Martin, J. (2005): Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis, *Semin Arthritis Rheum* (Band 35), Nr. 1, Seite 8-17.
- [74] Maradit-Kremers, H.; Crowson, C. S.; Nicola, P. J., et al. (2005): Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study, *Arthritis Rheum* (Band 52), Nr. 2, Seite 402-11.
- [75] Jacobsson, L. T.; Turesson, C.; Hanson, R. L., et al. (2001): Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians, *Arthritis Rheum* (Band 44), Nr. 5, Seite 1170-6.
- [76] Wallberg-Jonsson, S.; Johansson, H.; Ohman, M. L., et al. (1999): Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset, *J Rheumatol* (Band 26), Nr. 12, Seite 2562-71.
- [77] Turesson, C.; Jacobsson, L. und Bergstrom, U. (1999): Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality, *Rheumatology (Oxford)* (Band 38), Nr. 7, Seite 668-74.
- [78] Liang, K. P.; Liang, K. V.; Matteson, E. L., et al. (2006): Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations, *Arthritis Rheum* (Band 54), Nr. 2, Seite 642-8.
- [79] Choi, H. K.; Hernan, M. A.; Seeger, J. D., et al. (2002): Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study, *Lancet* (Band 359), Nr. 9313, Seite 1173-7.
- [80] del Rincon, I.; Williams, K.; Stern, M. P., et al. (2003): Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects, *Arthritis Rheum* (Band 48), Nr. 7, Seite 1833-40.
- [81] Chung, C. P.; Oeser, A.; Raggi, P., et al. (2005): Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors, *Arthritis Rheum* (Band 52), Nr. 10, Seite 3045-53.
- [82] WHO, World Health Organisation (2007): Fact sheet N°317- Cardiovascular diseases, 2007, 20.10.2007, <http://www.who.int/en/>
- [83] Ross, R. (1999): Atherosclerosis--an inflammatory disease, *N Engl J Med* (Band 340), Nr. 2, Seite 115-26.
- [84] Virchow, R (1856): *Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem* (Band XIV), R. Virchow, *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*, Meidinger, Frankfurt a.M.
- [85] Ignatowski, A. (1909): Über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die Aorta und die parenchymatösen Organe der Kaninchen, *Virchows Archiv* (Band 198), Nr. 2, Seite 248-270.
- [86] Ross, R. und Glomset, J. A. (1976): The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts), *N Engl J Med* (Band 295), Nr. 7, Seite 369-77.

- [87] Davies, M. J. (1996): Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995, *Circulation* (Band 94), Nr. 8, Seite 2013-20.
- [88] Glagov, S.; Weisenberg, E.; Zarins, C. K., et al. (1987): Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries, *N Engl J Med* (Band 316), Nr. 22, Seite 1371-1375.
- [89] Libby, P. (2001): Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes, *Circulation* (Band 104), Nr. 3, Seite 365-72.
- [90] Gimbrone, M. A., Jr. und Buchanan, M. R. (1982): Interactions of platelets and leukocytes with vascular endothelium: in vitro studies, *Ann N Y Acad Sci* (Band 401), Seite 171-83.
- [91] Landmesser, U.; Hornig, B. und Drexler, H. (2000): Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: mechanisms, pathophysiological importance, and therapeutic interventions, *Semin Thromb Hemost* (Band 26), Nr. 5, Seite 529-37.
- [92] Drexler, H. (1999): Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans, *Cardiovasc Res* (Band 43), Nr. 3, Seite 572-9.
- [93] Corti, R.; Hutter, R.; Badimon, J. J., et al. (2004): Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis, *J Thromb Thrombolysis* (Band 17), Nr. 1, Seite 35-44.
- [94] Tedgui, A. und Mallat, Z. (2003): Apoptosis, a major determinant of atherothrombosis, *Arch Mal Coeur Vaiss* (Band 96), Nr. 6, Seite 671-5.
- [95] Lutgens, E.; van Suylen, R. J.; Faber, B. C., et al. (2003): Atherosclerotic plaque rupture: local or systemic process?, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (Band 23), Nr. 12, Seite 2123-30.
- [96] Abou-Raya, A. und Abou-Raya, S. (2006): Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis, *Autoimmun Rev* (Band 5), Nr. 5, Seite 331-7.
- [97] Abou-Raya, S.; Abou-Raya, A.; Naim, A., et al. (2007): Chronic inflammatory autoimmune disorders and atherosclerosis, *Ann N Y Acad Sci* (Band 1107), Seite 56-67.
- [98] Iversen, P. O.; Nicolaysen, A.; Kvernebo, K., et al. (1999): Human cytokines modulate arterial vascular tone via endothelial receptors, *Pflugers Arch* (Band 439), Nr. 1-2, Seite 93-100.
- [99] Furchgott, R. F. und Zawadzki, J. V. (1980): The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, *Nature* (Band 288), Nr. 5789, Seite 373-6.
- [100] Quyyumi, A. A.; Dakak, N.; Andrews, N. P., et al. (1995): Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis, *J Clin Invest* (Band 95), Nr. 4, Seite 1747-55.
- [101] De Caterina, R.; Libby, P.; Peng, H. B., et al. (1995): Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines, *J Clin Invest* (Band 96), Nr. 1, Seite 60-8.
- [102] Tomita, H.; Egashira, K.; Kubo-Inoue, M., et al. (1998): Inhibition of NO synthesis induces inflammatory changes and monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat hearts and vessels, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (Band 18), Nr. 9, Seite 1456-64.
- [103] Bouchie, J. L.; Hansen, H. und Feener, E. P. (1998): Natriuretic factors and nitric oxide suppress plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. Role of cGMP in the regulation of the plasminogen system, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (Band 18), Nr. 11, Seite 1771-9.
- [104] Loscalzo, J. (2001): Inducible NO synthesis in the vasculature: molecular context defines physiological response, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (Band 21), Nr. 8, Seite 1259-60.
- [105] Yoshizumi, M.; Perrella, M. A.; Burnett, J. C., Jr., et al. (1993): Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life, *Circ Res* (Band 73), Nr. 1, Seite 205-9.
- [106] Anderson, H. D.; Rahmutula, D. und Gardner, D. G. (2004): Tumor necrosis factor-alpha inhibits endothelial nitric-oxide synthase gene promoter activity in bovine aortic endothelial cells, *J Biol Chem* (Band 279), Nr. 2, Seite 963-9.
- [107] Madge, L. A. und Pober, J. S. (2001): TNF signaling in vascular endothelial cells, *Exp Mol Pathol* (Band 70), Nr. 3, Seite 317-25.
- [108] Fichtlscherer, S.; Rossig, L.; Breuer, S., et al. (2001): Tumor necrosis factor antagonism with etanercept improves systemic endothelial vasoreactivity in patients with advanced heart failure, *Circulation* (Band 104), Nr. 25, Seite 3023-5.
- [109] Hurlimann, D.; Forster, A.; Noll, G., et al. (2002): Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis, *Circulation* (Band 106), Nr. 17, Seite 2184-7.

- [110] Cardillo, C.; Schinzari, F.; Mores, N., et al. (2006): Intravascular tumor necrosis factor alpha blockade reverses endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis, *Clin Pharmacol Ther* (Band 80), Nr. 3, Seite 275-81.
- [111] Yasojima, Koji; Schwab, Claudia; McGeer, Edith G., et al. (2001): Generation of C-Reactive Protein and Complement Components in Atherosclerotic Plaques, *Am J Pathol* (Band 158), Nr. 3, Seite 1039-1051.
- [112] Escribano-Burgos, M.; Lopez-Farre, A.; del Mar Gonzalez, M., et al. (2005): Effect of C-reactive protein on Fcgamma receptor II in cultured bovine endothelial cells, *Clin Sci (Lond)* (Band 108), Nr. 1, Seite 85-91.
- [113] Verma, S.; Wang, C. H.; Li, S. H., et al. (2002): A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis, *Circulation* (Band 106), Nr. 8, Seite 913-9.
- [114] Verma, S.; Badiwala, M. V.; Weisel, R. D., et al. (2003): C-reactive protein activates the nuclear factor-kappaB signal transduction pathway in saphenous vein endothelial cells: implications for atherosclerosis and restenosis, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 126), Nr. 6, Seite 1886-91.
- [115] True, A. L.; Rahman, A. und Malik, A. B. (2000): Activation of NF-kappaB induced by H₂O₂ and TNF-alpha and its effects on ICAM-1 expression in endothelial cells, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (Band 279), Nr. 2, Seite L302-11.
- [116] Tellides, G.; Tereb, D. A.; Kirkiles-Smith, N. C., et al. (2000): Interferon-gamma elicits arteriosclerosis in the absence of leukocytes, *Nature* (Band 403), Nr. 6766, Seite 207-11.
- [117] Wang, C. H.; Li, S. H.; Weisel, R. D., et al. (2003): C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle, *Circulation* (Band 107), Nr. 13, Seite 1783-90.
- [118] Blaschke, F.; Bruemmer, D.; Yin, F., et al. (2004): C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells, *Circulation* (Band 110), Nr. 5, Seite 579-87.
- [119] Li, L.; Roumeliotis, N.; Sawamura, T., et al. (2004): C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction, *Circ Res* (Band 95), Nr. 9, Seite 877-83.
- [120] Fu, T. und Borensztajn, J. (2006): Simvastatin causes the formation of cholesterol-rich remnants in mice lacking apoE, *Biochem Biophys Res Commun* (Band 341), Nr. 4, Seite 1172-6.
- [121] Verma, S.; Kuliszewski, M. A.; Li, S. H., et al. (2004): C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease, *Circulation* (Band 109), Nr. 17, Seite 2058-67.
- [122] Grisar, J.; Aletaha, D.; Steiner, C. W., et al. (2005): Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis, *Circulation* (Band 111), Nr. 2, Seite 204-11.
- [123] Kuwana, M.; Okazaki, Y.; Yasuoka, H., et al. (2004): Defective vasculogenesis in systemic sclerosis, *Lancet* (Band 364), Nr. 9434, Seite 603-10.
- [124] Berckmans, R. J.; Nieuwland, R.; Tak, P. P., et al. (2002): Cell-derived microparticles in synovial fluid from inflamed arthritic joints support coagulation exclusively via a factor VII-dependent mechanism, *Arthritis & Rheumatism* (Band 46), Nr. 11, Seite 2857-2866.
- [125] Distler, J. H.; Jungel, A.; Huber, L. C., et al. (2005): The induction of matrix metalloproteinase and cytokine expression in synovial fibroblasts stimulated with immune cell microparticles, *Proc Natl Acad Sci U S A* (Band 102), Nr. 8, Seite 2892-7.
- [126] Nieuwland, R.; Berckmans, R. J.; McGregor, S., et al. (2000): Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis, *Blood* (Band 95), Nr. 3, Seite 930-5.
- [127] Joop, K.; Berckmans, R. J.; Nieuwland, R., et al. (2001): Microparticles from patients with multiple organ dysfunction syndrome and sepsis support coagulation through multiple mechanisms, *Thromb Haemost* (Band 85), Nr. 5, Seite 810-20.
- [128] Brogan, P. A.; Shah, V.; Brachet, C., et al. (2004): Endothelial and platelet microparticles in vasculitis of the young, *Arthritis Rheum* (Band 50), Nr. 3, Seite 927-36.
- [129] Huber, J.; Vales, A.; Mitulovic, G., et al. (2002): Oxidized membrane vesicles and blebs from apoptotic cells contain biologically active oxidized phospholipids that induce monocyte-endothelial interactions, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (Band 22), Nr. 1, Seite 101-7.
- [130] Mesri, M. und Altieri, D. C. (1999): Leukocyte microparticles stimulate endothelial cell cytokine release and tissue factor induction in a JNK1 signaling pathway, *J Biol Chem* (Band 274), Nr. 33, Seite 23111-8.
- [131] Brodsky, S. V.; Zhang, F.; Nasjletti, A., et al. (2004): Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (Band 286), Nr. 5, Seite H1910-5.

- [132] Martin, S.; Tesse, A.; Hugel, B., et al. (2004): Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression, *Circulation* (Band 109), Nr. 13, Seite 1653-9.
- [133] Schmidt, D.; Martens, P. B.; Weyand, C. M., et al. (1996): The repertoire of CD4+ CD28- T cells in rheumatoid arthritis, *Mol Med* (Band 2), Nr. 5, Seite 608-18.
- [134] Liuzzo, G.; Goronzy, J. J.; Yang, H., et al. (2000): Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes, *Circulation* (Band 101), Nr. 25, Seite 2883-8.
- [135] Weyand, C. M.; Fulbright, J. W. und Goronzy, J. J. (2003): Immunosenescence, autoimmunity, and rheumatoid arthritis, *Exp Gerontol* (Band 38), Nr. 8, Seite 833-41.
- [136] Wagner, U. G.; Koetz, K.; Weyand, C. M., et al. (1998): Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis, *Proc Natl Acad Sci U S A* (Band 95), Nr. 24, Seite 14447-52.
- [137] Martens, P. B.; Goronzy, J. J.; Schaid, D., et al. (1997): Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* (Band 40), Nr. 6, Seite 1106-14.
- [138] Pawlik, A.; Ostanek, L.; Brzosko, I., et al. (2003): The expansion of CD4+CD28- T cells in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Res Ther* (Band 5), Nr. 4, Seite R210-3.
- [139] Namekawa, T.; Wagner, U. G.; Goronzy, J. J., et al. (1998): Functional subsets of CD4 T cells in rheumatoid synovitis, *Arthritis Rheum* (Band 41), Nr. 12, Seite 2108-16.
- [140] Moritz, F.; Wagner, U.; Distler, O., et al. (2005): [Cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis], *Z Rheumatol* (Band 64), Nr. 4, Seite 222-8.
- [141] Gerli, R.; Schillaci, G.; Giordano, A., et al. (2004): CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients, *Circulation* (Band 109), Nr. 22, Seite 2744-8.
- [142] Monaco, C.; Andreakos, E.; Young, S., et al. (2002): T cell-mediated signaling to vascular endothelium: induction of cytokines, chemokines, and tissue factor, *J Leukoc Biol* (Band 71), Nr. 4, Seite 659-68.
- [143] Pawlik, A.; Ostanek, L.; Brzosko, I., et al. (2004): Therapy with infliximab decreases the CD4+CD28- T cell compartment in peripheral blood in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatol Int* (Band 24), Nr. 6, Seite 351-4.
- [144] Gonzalez-Juanatey, C.; Testa, A.; Garcia-Castelo, A., et al. (2003): HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis, *Am J Med* (Band 114), Nr. 8, Seite 647-52.
- [145] Wolfe, F.; Mitchell, D. M.; Sibley, J. T., et al. (1994): The mortality of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* (Band 37), Nr. 4, Seite 481-94.
- [146] Heliövaara, M.; Aho, K.; Knekt, P., et al. (1995): Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality, *Ann Rheum Dis* (Band 54), Nr. 10, Seite 811-4.
- [147] Goodson, N. J.; Wiles, N. J.; Lunt, M., et al. (2002): Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients, *Arthritis Rheum* (Band 46), Nr. 8, Seite 2010-9.
- [148] *Ärztezeitung* (2003): Typische Risikofaktoren bei fast allen KHK-Patienten, <http://www.aerztezeitung.de/docs/2003/08/26/150a0501.asp?cat=>
- [149] Gonzalez, A.; Maradit Kremers, H.; Crowson, C. S., et al. (2007): Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-RA patients?, *Ann Rheum Dis* (Band 22), Seite 22.
- [150] Kremers, H. M.; Nicola, P. J.; Crowson, C. S., et al. (2004): Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* (Band 50), Nr. 11, Seite 3450-7.
- [151] Gelber, R. P.; Kurth, T.; Manson, J. E., et al. (2007): Body mass index and mortality in men: evaluating the shape of the association, *Int J Obes (Lond)* (Band 31), Nr. 8, Seite 1240-7.
- [152] Ridker, P. M.; Rifai, N.; Stampfer, M. J., et al. (2000): Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men, *Circulation* (Band 101), Nr. 15, Seite 1767-72.
- [153] Verschuren, W. M.; Jacobs, D. R.; Bloemberg, B. P., et al. (1995): Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study, *Jama* (Band 274), Nr. 2, Seite 131-6.
- [154] Paulweber, B (2004): Schutzfaktor HDL -Cholesterin und kardiovaskuläres Risiko, *J Kardiol* (Band 11), Seite 333-334.
- [155] Khovidhunkit, W.; Kim, M. S.; Memon, R. A., et al. (2004): Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host, *J Lipid Res* (Band 45), Nr. 7, Seite 1169-96.

- [156] Lee, Y. H.; Choi, S. J.; Ji, J. D., et al. (2000): Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* (Band 19), Nr. 4, Seite 324-5.
- [157] Dietel M., Suttorp N., Zeitz M. (2005): *Harrissons Innere Medizin*, 16. Auflage, Dietel M., Suttorp N., Zeitz M., McGraw-Hill.
- [158] Paolisso, G.; Valentini, G.; Giugliano, D., et al. (1991): Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases, *Metabolism* (Band 40), Nr. 9, Seite 902-7.
- [159] Kiortsis, D. N.; Mavridis, A. K.; Vasakos, S., et al. (2005): Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis* (Band 64), Nr. 5, Seite 765-6.
- [160] Hallgren, R. und Berne, C. (1983): Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids, *Acta Med Scand* (Band 213), Nr. 5, Seite 351-5.
- [161] van den Hoogen, P. C.; Feskens, E. J.; Nagelkerke, N. J., et al. (2000): The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group, *N Engl J Med* (Band 342), Nr. 1, Seite 1-8.
- [162] Dessein, P. H. und Norton, G. R. (2008): Should patients with RA be aggressively monitored for hypertension?, *Nat Clin Pract Rheumatol* (Band 4), Nr. 1, Seite 18-9.
- [163] Chae, C. U.; Lee, R. T.; Rifai, N., et al. (2001): Blood pressure and inflammation in apparently healthy men, *Hypertension* (Band 38), Nr. 3, Seite 399-403.
- [164] Panoulas, V. F.; Douglas, K. M.; Milionis, H. J., et al. (2007): Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* (Band 46), Nr. 9, Seite 1477-82.
- [165] Turesson, C.; O'Fallon, W. M.; Crowson, C. S., et al. (2003): Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years, *Ann Rheum Dis* (Band 62), Nr. 8, Seite 722-7.
- [166] Farragher, T. M.; Goodson, N. J.; Naseem, H., et al. (2008): Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis, *Arthritis Rheum* (Band 58), Nr. 2, Seite 359-69.
- [167] Furst, D. E.; Keystone, E. C.; Breedveld, F. C., et al. (2001): Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (April 2001), *Ann Rheum Dis* (Band 60 Suppl 3), Nr. 3, Seite iii2-5.
- [168] Zink, A.; Huscher, D. und Westhoff, G. (2002): [Research in patient care in the rheumatology specialty network--what is the benefit for improving patient care?], *Z Rheumatol* (Band 61), Nr. 1, Seite 3-12.
- [169] Goekoop-Ruiterman, Y. P.; de Vries-Bouwstra, J. K.; Allaart, C. F., et al. (2005): Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial, *Arthritis Rheum* (Band 52), Nr. 11, Seite 3381-90.
- [170] Quinn, M. A.; Conaghan, P. G.; O'Connor, P. J., et al. (2005): Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Rheum* (Band 52), Nr. 1, Seite 27-35.
- [171] Landewe, R. B.; Boers, M.; Verhoeven, A. C., et al. (2002): COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention, *Arthritis Rheum* (Band 46), Nr. 2, Seite 347-56.
- [172] Keen, H. I. und Emery, P. (2005): How should we manage early rheumatoid arthritis? From imaging to intervention, *Curr Opin Rheumatol* (Band 17), Nr. 3, Seite 280-5.
- [173] Hunter, D. J. und Conaghan, P. G. (2006): Imaging outcomes and their role in determining outcomes in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol* (Band 18), Nr. 2, Seite 157-62.
- [174] Edelmann, E. (2001): [Evidence-based medicine and applying new therapies in general practice: wish and reality], *Z Rheumatol* (Band 60), Nr. 6, Seite 453-7.
- [175] Turesson, C. und Matteson, E. L. (2007): Cardiovascular risk factors, fitness and physical activity in rheumatic diseases, *Curr Opin Rheumatol* (Band 19), Nr. 2, Seite 190-6.
- [176] Gabriel, S. E.; Crowson, C. S.; Kremers, H. M., et al. (2003): Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years, *Arthritis Rheum* (Band 48), Nr. 1, Seite 54-8.
- [177] Turesson, C.; Jarenros, A. und Jacobsson, L. (2004): Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study, *Ann Rheum Dis* (Band 63), Nr. 8, Seite 952-955. URL: <http://ard.bmj.com/cgi/content/abstract/63/8/952>

- [178] Hurlimann, D.; Enseleit, F. und Ruschitzka, F. (2004): [Rheumatoid arthritis, inflammation, and atherosclerosis], Herz (Band 29), Nr. 8, Seite 760-8.
- [179] Turesson, C.; McClelland, R. L.; Christianson, T. J., et al. (2007): Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis, Ann Rheum Dis (Band 66), Nr. 1, Seite 70-5.
- [180] Matthey, D. L.; Thomson, W.; Ollier, W. E., et al. (2007): Association of DRB1 shared epitope genotypes with early mortality in rheumatoid arthritis: results of eighteen years of followup from the early rheumatoid arthritis study, Arthritis Rheum (Band 56), Nr. 5, Seite 1408-16.
- [181] Hata, T. und Kavanaugh, A. (2006): Rheumatoid arthritis in dermatology, Clin Dermatol (Band 24), Nr. 5, Seite 430-7.
- [182] Matsuo, T.; Koyama, T.; Morimoto, N., et al. (1990): Retinal vasculitis as a complication of rheumatoid arthritis, Ophthalmologica (Band 201), Nr. 4, Seite 196-200.
- [183] Ausayakhun, S.; Louthrenoo, W. und Aupapong, S. (2002): Ocular diseases in patients with rheumatic diseases, J Med Assoc Thai (Band 85), Nr. 8, Seite 855-62.
- [184] Cojocaru, V. M.; Ciurtin, C.; Pop, M., et al. (2006): [Ophthalmological involvement in rheumatic disease], Oftalmologia (Band 50), Nr. 2, Seite 56-61.
- [185] Blum, M.; Bachmann, K.; Wintzer, D., et al. (1999): Noninvasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (Band 237), Nr. 4, Seite 296-300.
- [186] Jean-Louis, S.; Lovasik, J. V. und Kergoat, H. (2005): Systemic hyperoxia and retinal vasomotor responses, Invest Ophthalmol Vis Sci (Band 46), Nr. 5, Seite 1714-20.
- [187] Kniestedt, C. und Kanngiesser, H. E. (2006): [Dynamic contour tonometry], Ophthalmologe (Band 103), Nr. 8, Seite 713-21; quiz 722-3.
- [188] Vilser, W und Lang, G M (2006): Gefäßanalyse mit dem Retinal Vessel Analyzer, Online Journal of Ophthalmology. URL: <http://www.onjoph.com/deutsch/akokzirk/rva.html>
- [189] Hoffmann, E. M.; Pfeiffer, N.; Barleon, L., et al. (2006): [Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. Comparison of intraocular pressure measurements in the course of product certification according to EN ISO 8612:2001], Ophthalmologe (Band 103), Nr. 4, Seite 317-20.
- [190] Chabacano (2007): Diagram of the human eye, 22.09.2007, http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Eye-diagram_no_circles_border.svg#file
- [191] Webvision (2007): Organization of the Retina, 22.09.2007, <http://webvision.med.utah.edu>
- [192] Wikimedia (2007): Netzhautlk-polarp.jpg, 23.09.2007, <http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Netzhautlk-polarp.jpg>
- [193] Wikimedia (2007): Wikibook: Augenheilkunde, 23.09.2007, http://de.wikibooks.org/wiki/Augenheilkunde:_Retina_und_Sehbahn
- [194] Huber, A und Kampf, D (1998): Klinische Neuroophthalmologie (Band 1. Auflage), Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- [195] DOG, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2007): Automatische statische Perimetrie, Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. zur Qualitätssicherung bei sinnesphysiologischen Untersuchungen und Geräten, 03.10.2007, http://www.dog.org/publikationen/sinnesphysiologie_StatischePerimetrie.html
- [196] Hansen, L. (1997): Augenheilkunde systematisch (Band 1. Auflage), UNI-MED Verlag AG, Bremen und Lorch/Württemberg.
- [197] <http://www.farbe.com/> (2007), 23.09.2007, <http://www.farbe.com/farbraum.htm>
- [198] Paliaga, GP (1993): Die Bestimmung der Sehschärfe (Band 1. Auflage), Verlag Quintessenz, München.
- [199] Tischendorf, F. W.; Meyer, C. H. und Spraul, C. W. (2004): Auge und Innere Medizin - Okuläre Veränderungen bei systemischen Erkrankungen (Band 1. Auflage), Schattauer, Stuttgart.
- [200] www.geodisgroup.at (2007): Optotypenmonitor, 2007, 18.10.2007, <http://www.geodisgroup.at/www/index.php?page=cc100p.html>
- [201] www.octopus.ch (2007): Octopus Goldmann Perimetrie, 03.10.2007, <http://www.octopus.ch>
- [202] Bengtsson, B. und Heijl, A. (1998): Evaluation of a new perimetric threshold strategy, SITA, in patients with manifest and suspect glaucoma, Acta Ophthalmol Scand (Band 76), Nr. 3, Seite 268-72.
- [203] Brusini, P.; Salvetat, M. L.; Zeppieri, M., et al. (2006): Frequency doubling technology perimetry with the Humphrey Matrix 30-2 test, J Glaucoma (Band 15), Nr. 2, Seite 77-83.

- [204] Anderson, A. J.; Johnson, C. A.; Fingeret, M., et al. (2005): Characteristics of the normative database for the Humphrey matrix perimeter, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 46), Nr. 4, Seite 1540-8.
- [205] Shabana, N.; Cornilleau Peres, V.; Carkeet, A., et al. (2003): Motion perception in glaucoma patients: a review, *Surv Ophthalmol* (Band 48), Nr. 1, Seite 92-106.
- [206] Gonzalez-Hernandez, M.; Garcia-Feijoo, J.; Mendez, M. S., et al. (2004): Combined spatial, contrast, and temporal functions perimetry in mild glaucoma and ocular hypertension, *Eur J Ophthalmol* (Band 14), Nr. 6, Seite 514-22.
- [207] Viestenz, A.; Langenbucher, A. und Viestenz, A. (2006): [Reproducibility of dynamic contour tonometry. Comparison with TonoPenXL and Goldmann applanation tonometry - a clinical study on 323 normal eyes], *Klin Monatsbl Augenheilkd* (Band 223), Nr. 10, Seite 813-9.
- [208] Detry-Morel, M.; Jamart, J.; Detry, M. B., et al. (2007): [Clinical evaluation of the Pascal dynamic contour tonometer], *J Fr Ophtalmol* (Band 30), Nr. 3, Seite 260-70.
- [209] Romppainen, T.; Kniestedt, C.; Bachmann, L. M., et al. (2007): [Ocular pulse amplitude: a new biometrical parameter for the diagnose of glaucoma?], *Ophthalmologe* (Band 104), Nr. 3, Seite 230-5.
- [210] Barleon, L.; Hoffmann, E. M.; Berres, M., et al. (2006): Comparison of dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry in glaucoma patients and healthy subjects, *Am J Ophthalmol* (Band 142), Nr. 4, Seite 583-90.
- [211] Medeiros, F. A.; Sample, P. A. und Weinreb, R. N. (2007): Comparison of dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry in African American subjects, *Ophthalmology* (Band 114), Nr. 4, Seite 658-65.
- [212] Punjabi, O. S.; Ho, H. K.; Kniestedt, C., et al. (2006): Intraocular pressure and ocular pulse amplitude comparisons in different types of glaucoma using dynamic contour tonometry, *Curr Eye Res* (Band 31), Nr. 10, Seite 851-62.
- [213] W. Vilser, G.M. Lang (2006): Gefäßanalyse mit dem Retinal Vessel Analyzer, *Online Journal of Ophthalmology*. URL: <http://www.onjoph.com/deutsch/akokzirk/rva.html>
- [214] Vilser, W.; Nagel, E. und Lanzl, I. (2002): Retinal Vessel Analysis--new possibilities, *Biomed Tech (Berl)* (Band 47 Suppl 1 Pt 2), Seite 682-5.
- [215] www.imesos.de (2007): Homepage, 2007, 04.10.2007, <http://www.imesos.de>
- [216] Kotliar, K. E.; Vilser, W.; Nagel, E., et al. (2004): Retinal vessel reaction in response to chromatic flickering light, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (Band 242), Nr. 5, Seite 377-92.
- [217] Blum, M.; Brandel, C. und Muller, U. A. (2005): Myogenic response reduction by high blood glucose levels in human retinal arterioles, *Eur J Ophthalmol* (Band 15), Nr. 1, Seite 56-61.
- [218] Garhofer, G.; Resch, H.; Weigert, G., et al. (2005): Short-term increase of intraocular pressure does not alter the response of retinal and optic nerve head blood flow to flicker stimulation, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 46), Nr. 5, Seite 1721-5.
- [219] Resch, H.; Zawinka, C.; Weigert, G., et al. (2005): Inhaled carbon monoxide increases retinal and choroidal blood flow in healthy humans, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 46), Nr. 11, Seite 4275-80.
- [220] Wimpissinger, B.; Resch, H.; Berisha, F., et al. (2005): Response of retinal blood flow to systemic hyperoxia in smokers and nonsmokers, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (Band 243), Nr. 7, Seite 646-52.
- [221] Blum, M.; Pils, C.; Muller, U. A., et al. (2006): [The myogenic response of retinal arterioles in diabetic retinopathy], *Ophthalmologe* (Band 103), Nr. 3, Seite 209-13.
- [222] Frederiksen, C. A.; Jeppesen, P.; Knudsen, S. T., et al. (2006): The blood pressure-induced diameter response of retinal arterioles decreases with increasing diabetic maculopathy, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (Band 244), Nr. 10, Seite 1255-61.
- [223] Weigert, G.; Resch, H.; Luksch, A., et al. (2007): Intravenous administration of clonidine reduces intraocular pressure and alters ocular blood flow, *Br J Ophthalmol* (Band 91), Nr. 10, Seite 1354-8.
- [224] Formaz, F.; Riva, C. E. und Geiser, M. (1997): Diffuse luminance flicker increases retinal vessel diameter in humans, *Curr Eye Res* (Band 16), Nr. 12, Seite 1252-7.
- [225] Michelson, G.; Patzelt, A. und Harazny, J. (2002): Flickering light increases retinal blood flow, *Retina* (Band 22), Nr. 3, Seite 336-43.
- [226] Dorner, G. T.; Garhofer, G.; Huemer, K. H., et al. (2003): Hyperglycemia affects flicker-induced vasodilation in the retina of healthy subjects, *Vision Res* (Band 43), Nr. 13, Seite 1495-500.
- [227] Dorner, G. T.; Garhofer, G.; Kiss, B., et al. (2003): Nitric oxide regulates retinal vascular tone in humans, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (Band 285), Nr. 2, Seite H631-6.

- [228] Garhofer, G.; Zawinka, C.; Huemer, K. H., et al. (2003): Flicker light-induced vasodilatation in the human retina: effect of lactate and changes in mean arterial pressure, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 44), Nr. 12, Seite 5309-14.
- [229] Garhofer, G.; Zawinka, C.; Resch, H., et al. (2004): Diffuse luminance flicker increases blood flow in major retinal arteries and veins, *Vision Res* (Band 44), Nr. 8, Seite 833-8.
- [230] Garhofer, G.; Zawinka, C.; Resch, H., et al. (2004): Response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with early open angle glaucoma, *J Glaucoma* (Band 13), Nr. 4, Seite 340-4.
- [231] Huemer, K. H.; Garhofer, G.; Zawinka, C., et al. (2003): Effects of dopamine on human retinal vessel diameter and its modulation during flicker stimulation, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (Band 284), Nr. 1, Seite H358-63.
- [232] Riva, C. E.; Falsini, B. und Logean, E. (2001): Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow: luminance versus chromatic modulation, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 42), Nr. 3, Seite 756-62.
- [233] Falsini, B.; Riva, C. E. und Logean, E. (2002): Relationship of blood flow changes of the human optic nerve with neural retinal activity: a new approach to the study of neuro-ophthalmic disorders, *Klin Monatsbl Augenheilkd* (Band 219), Nr. 4, Seite 296-8.
- [234] Falsini, B.; Riva, C. E. und Logean, E. (2002): Flicker-evoked changes in human optic nerve blood flow: relationship with retinal neural activity, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 43), Nr. 7, Seite 2309-16.
- [235] Polak, K.; Schmetterer, L. und Riva, C. E. (2002): Influence of flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 43), Nr. 8, Seite 2721-6.
- [236] Riva, C. E.; Logean, E. und Falsini, B. (2004): Temporal dynamics and magnitude of the blood flow response at the optic disk in normal subjects during functional retinal flicker-stimulation, *Neurosci Lett* (Band 356), Nr. 2, Seite 75-8.
- [237] Riva, C. E.; Logean, E. und Falsini, B. (2005): Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina, *Prog Retin Eye Res* (Band 24), Nr. 2, Seite 183-215.
- [238] Polak, K.; Wimpfissinger, B.; Berisha, F., et al. (2003): Effects of sildenafil on retinal blood flow and flicker-induced retinal vasodilatation in healthy subjects, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 44), Nr. 11, Seite 4872-6.
- [239] Wimpfissinger, B.; Berisha, F.; Garhofer, G., et al. (2007): Influence of Ginkgo biloba on ocular blood flow, *Acta Ophthalmol Scand* (Band 85), Nr. 4, Seite 445-9.
- [240] Seifertl, B. U. und Vilser, W. (2002): Retinal Vessel Analyzer (RVA)--design and function, *Biomed Tech (Berl)* (Band 47 Suppl 1 Pt 2), Seite 678-81.
- [241] Hubbard, L. D.; Brothers, R. J.; King, W. N., et al. (1999): Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study, *Ophthalmology* (Band 106), Nr. 12, Seite 2269-80.
- [242] Wong, T. Y.; Duncan, B. B.; Golden, S. H., et al. (2004): Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the Atherosclerosis Risk In Communities study, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 45), Nr. 9, Seite 2949-54.
- [243] Wong, T. Y.; Klein, R.; Nieto, F. J., et al. (2003): Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study, *Ophthalmology* (Band 110), Nr. 5, Seite 933-40.
- [244] Felson, D. T.; Anderson, J. J.; Boers, M., et al. (1993): The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials, *Arthritis Rheum* (Band 36), Nr. 6, Seite 729-40.
- [245] Boers, M.; Tugwell, P.; Felson, D. T., et al. (1994): World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials, *J Rheumatol Suppl* (Band 41), Seite 86-9.
- [246] Callahan, L. F.; Pincus, T.; Huston, J. W., 3rd, et al. (1997): Measures of activity and damage in rheumatoid arthritis: depiction of changes and prediction of mortality over five years, *Arthritis Care Res* (Band 10), Nr. 6, Seite 381-94.
- [247] Boers, M. und Tugwell, P. (1993): The validity of pooled outcome measures (indices) in rheumatoid arthritis clinical trials, *J Rheumatol* (Band 20), Nr. 3, Seite 568-74.
- [248] Fuchs, H. A.; Brooks, R. H.; Callahan, L. F., et al. (1989): A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* (Band 32), Nr. 5, Seite 531-7.
- [249] Smolen, J. S.; Breedveld, F. C.; Eberl, G., et al. (1995): Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity, *Arthritis Rheum* (Band 38), Nr. 1, Seite 38-43.

- [250] van der Heijde, D. M.; van 't Hof, M.; van Riel, P. L., et al. (1993): Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists, *J Rheumatol* (Band 20), Nr. 3, Seite 579-81.
- [251] Prevoo, M. L.; van 't Hof, M. A.; Kuper, H. H., et al. (1995): Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* (Band 38), Nr. 1, Seite 44-8.
- [252] Inoue, Eisuke; Yamanaka, Hisashi; Hara, Masako, et al. (2007): Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values, *Ann Rheum Dis* (Band 66), Nr. 3, Seite 407-409. URL: <http://ard.bmj.com/cgi/content/abstract/66/3/407>
- [253] van Gestel, A. M.; Prevoo, M. L.; van 't Hof, M. A., et al. (1996): Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria, *Arthritis Rheum* (Band 39), Nr. 1, Seite 34-40.
- [254] www.sarstedt.com (2007): Homepage, 07.10.2007, <http://www.sarstedt.com>
- [255] Ferraz, M. B.; Quaresma, M. R.; Aquino, L. R., et al. (1990): Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* (Band 17), Nr. 8, Seite 1022-4.
- [256] Breivik, E. K.; Bjornsson, G. A. und Skovlund, E. (2000): A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data, *Clin J Pain* (Band 16), Nr. 1, Seite 22-8.
- [257] Volkhardt, U. und Raspe, H. H. (1984): Funktionsdiagnostik bei cP - Der Funktionsfragebogen Hannover, *Zeitschrift für Rheumatologie* (Band 43), Seite 237 ff.
- [258] Lautenschlager, J.; Mau, W.; Kohlmann, T., et al. (1997): [Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire], *Z Rheumatol* (Band 56), Nr. 3, Seite 144-55.
- [259] Fletcher, R. H.; Fletcher, S. W. und Wagner, E. H. (1999): *Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendungen* (Band 3rd Edition), Haerting, J. und Rink, C., Ullstein Medical, Wiesbaden.
- [260] DRFZ (2003): *Einrichtungsauswertung der Kerndokumentation 2003*, Zentrum: Regionales Rheumazentrum Berlin, Einrichtung: Schlosspark-Klinik
- [261] Dawczynski, J.; Mandecka, A.; Blum, M., et al. (2007): Endotheliale Dysfunktion zentraler Netzhautgefäße als Prognoseparameter der diabetischen Retinopathie?, *Klin Monatsbl Augenheilkd*, Nr. 11, Seite 827-831.
- [262] Young, A.; Koduri, G.; Batley, M., et al. (2007): Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis, *Rheumatology* (Band 46), Nr. 2, Seite 350-357. URL: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/46/2/350>
- [263] Banerjee, S.; Compton, A. P.; Hooker, R. S., et al. (2008): Cardiovascular outcomes in male veterans with rheumatoid arthritis, *Am J Cardiol* (Band 101), Nr. 8, Seite 1201-5.
- [264] McEniery, C. M.; Wallace, S.; Mackenzie, I. S., et al. (2006): Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans, *Hypertension* (Band 48), Nr. 4, Seite 602-8.
- [265] Yildiz, M.; Soy, M.; Kurum, T., et al. (2004): Increased pulse wave velocity and shortened pulse wave propagation time in young patients with rheumatoid arthritis, *Can J Cardiol* (Band 20), Nr. 11, Seite 1097-100.
- [266] Carotti, M.; Salaffi, F.; Mangiacotti, M., et al. (2007): [Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness], *Reumatismo* (Band 59), Nr. 1, Seite 38-49.
- [267] Van Doornum, S.; McColl, G.; Jenkins, A., et al. (2003): Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function, *Arthritis Rheum* (Band 48), Nr. 1, Seite 72-80.
- [268] Yasmin; McEniery, C. M.; Wallace, S., et al. (2004): C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (Band 24), Nr. 5, Seite 969-74.
- [269] Maki-Petaja, K. M.; Hall, F. C.; Booth, A. D., et al. (2006): Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy, *Circulation* (Band 114), Nr. 11, Seite 1185-92.
- [270] Van Doornum, S.; McColl, G. und Wicks, I. P. (2004): Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* (Band 63), Nr. 12, Seite 1571-1575. URL: <http://ard.bmj.com/cgi/content/abstract/63/12/1571>

- [271] Van Doornum, S.; McColl, G. und Wicks, I. P. (2005): Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis, *Rheumatology (Oxford)* (Band 44), Nr. 11, Seite 1428-32.
- [272] Gonzalez-Juanatey, C.; Testa, A.; Garcia-Castelo, A., et al. (2004): Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody, *Arthritis Rheum* (Band 51), Nr. 3, Seite 447-50.
- [273] Komai, N.; Morita, Y.; Sakuta, T., et al. (2007): Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis, *Mod Rheumatol* (Band 17), Nr. 5, Seite 385-90.
- [274] Weyand, C. M.; Klimiuk, P. A. und Goronzy, J. J. (1998): Heterogeneity of rheumatoid arthritis: from phenotypes to genotypes, *Springer Semin Immunopathol* (Band 20), Nr. 1-2, Seite 5-22.
- [275] Klimiuk, P. A.; Sierakowski, S.; Latosiewicz, R., et al. (2001): Serum cytokines in different histological variants of rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* (Band 28), Nr. 6, Seite 1211-7.
- [276] Klimiuk, P. A.; Sierakowski, S.; Latosiewicz, R., et al. (2003): Circulating tumour necrosis factor alpha and soluble tumour necrosis factor receptors in patients with different patterns of rheumatoid synovitis, *Ann Rheum Dis* (Band 62), Nr. 5, Seite 472-5.
- [277] Klimiuk, P. A.; Sierakowski, S.; Latosiewicz, R., et al. (2003): Interleukin-6, soluble interleukin-2 receptor and soluble interleukin-6 receptor in the sera of patients with different histological patterns of rheumatoid synovitis, *Clin Exp Rheumatol* (Band 21), Nr. 1, Seite 63-9.
- [278] Klimiuk, P. A.; Sierakowski, S.; Latosiewicz, R., et al. (2005): Histological patterns of synovitis and serum chemokines in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* (Band 32), Nr. 9, Seite 1666-72.
- [279] Klimiuk, P. A.; Sierakowski, S.; Latosiewicz, R., et al. (2002): Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis, *Ann Rheum Dis* (Band 61), Nr. 9, Seite 804-9.
- [280] Baeten, D.; Steenbakkers, P. G.; Rijnders, A. M., et al. (2004): Detection of major histocompatibility complex/human cartilage gp-39 complexes in rheumatoid arthritis synovitis as a specific and independent histologic marker, *Arthritis Rheum* (Band 50), Nr. 2, Seite 444-51.
- [281] Sattar, N.; McCarey, D. W.; Capell, H., et al. (2003): Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis, *Circulation* (Band 108), Nr. 24, Seite 2957-63.
- [282] Gonzalez-Juanatey, C. und Gonzalez-Gay, M. A. (2004): Rheumatoid arthritis and accelerated atherogenesis, *Circulation* (Band 109), Nr. 25, Seite e328; author reply e328.
- [283] Edwards, C. J.; Syddall, H.; Goswami, R., et al. (2007): Rheumatoid Factor may be an Independent Risk Factor for Ischaemic Heart Disease, *Heart* (Band 5), Seite 5.
- [284] Michou, L.; Teixeira, V. H.; Pierlot, C., et al. (2007): Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* (Band 27), Seite 27.
- [285] Dessein, P. H.; Joffe, B. I.; Veller, M. G., et al. (2005): Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* (Band 32), Nr. 3, Seite 435-42.
- [286] Kuryliszyn-Moskal, A. (1998): Cytokines and soluble CD4 and CD8 molecules in rheumatoid arthritis: relationship to systematic vasculitis and microvascular capillaroscopic abnormalities, *Clin Rheumatol* (Band 17), Nr. 6, Seite 489-95.
- [287] Erb, C.; Hettesheimer, H.; Stubiger, N., et al. (2000): [Noise field findings in 24 patients with coronary heart disease], *Klin Monatsbl Augenheilkd* (Band 217), Nr. 5, Seite 274-7.
- [288] Erb, C.; Nicaeus, T.; Adler, M., et al. (1999): Colour vision disturbances in chronic smokers, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (Band 237), Nr. 5, Seite 377-80.
- [289] Schroder, A.; Erb, C.; Falk, S., et al. (2002): [Color vision defects in patients with arterial hypertension], *Ophthalmologe* (Band 99), Nr. 5, Seite 375-9.
- [290] Darrelmann, E (2006): Dissertation: Erworbene Farbsinnstörungen und Kontrastwahrnehmung bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit unterschiedlichen Ausprägungsgrades, Hannover, Medizinische Hochschule
- [291] Erb, C. und Fahle, M. (2006): [Colour vision and acquired colour vision disturbances. Part I: basic aspects], *Ophthalmologe* (Band 103), Nr. 4, Seite 349-60; quiz 361.
- [292] Yazdani, C.; McLaughlin, T.; Smeeding, J. E., et al. (2001): Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population, *Clin Ther* (Band 23), Nr. 10, Seite 1672-82.

- [293] Jacobsson, L. T.; Axell, T. E.; Hansen, B. U., et al. (1989): Dry eyes or mouth--an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome, *J Autoimmun* (Band 2), Nr. 4, Seite 521-7.
- [294] Brewitt, H. und Sistani, F. (2001): Dry eye disease: the scale of the problem, *Surv Ophthalmol* (Band 45 Suppl 2), Nr. 2, Seite S199-202.
- [295] Erb, C. (2005): Die Rolle der endothelialen Dysfunktion beim Glaukom, *Klin Monatsbl Augenheilkd*, Seite 222.
- [296] Emre, M.; Orgul, S.; Gugleta, K., et al. (2004): Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation, *Br J Ophthalmol* (Band 88), Nr. 5, Seite 662-6.
- [297] Grieshaber, M. C. und Flammer, J. (2005): Blood flow in glaucoma, *Curr Opin Ophthalmol* (Band 16), Nr. 2, Seite 79-83.
- [298] Quigley, H. A.; Dunkelberger, G. R. und Green, W. R. (1989): Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma, *Am J Ophthalmol* (Band 107), Nr. 5, Seite 453-64.
- [299] Glovinsky, Y.; Quigley, H. A. und Dunkelberger, G. R. (1991): Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 32), Nr. 3, Seite 484-91.
- [300] Kerrigan-Baumrind, L. A.; Quigley, H. A.; Pease, M. E., et al. (2000): Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 41), Nr. 3, Seite 741-8.
- [301] Erb, C. (2007): Stellenwert unterschiedlicher perimetrischer Verfahren in der Glaukomdiagnostik, *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007, Seite 224.
- [302] Bayer, A. U. und Erb, C. (2002): Short wavelength automated perimetry, frequency doubling technology perimetry, and pattern electroretinography for prediction of progressive glaucomatous standard visual field defects, *Ophthalmology* (Band 109), Nr. 5, Seite 1009-17.
- [303] Bayer, A. U.; Maag, K. P. und Erb, C. (2002): Detection of optic neuropathy in glaucomatous eyes with normal standard visual fields using a test battery of short-wavelength automated perimetry and pattern electroretinography, *Ophthalmology* (Band 109), Nr. 7, Seite 1350-61.
- [304] Ferreras, A.; Polo, V.; Larrosa, J. M., et al. (2007): Can frequency-doubling technology and short-wavelength automated perimetries detect visual field defects before standard automated perimetry in patients with preperimetric glaucoma?, *J Glaucoma* (Band 16), Nr. 4, Seite 372-83.
- [305] Leeprechanon, N.; Giacconi, J. A.; Manassakorn, A., et al. (2007): Frequency doubling perimetry and short-wavelength automated perimetry to detect early glaucoma, *Ophthalmology* (Band 114), Nr. 5, Seite 931-7.
- [306] Gonzalez-de-la-Rosa, M.; Gonzalez-Hernandez, M.; Aguilar-Estevez, J., et al. (2007): [Diagnostic capability of PULSAR, FDT y HRT-II in glaucoma suspects], *Arch Soc Esp Oftalmol* (Band 82), Nr. 7, Seite 413-22.
- [307] Gonzalez-Hernandez, M.; Gonzalez de la Rosa, M.; Rodriguez de la Vega, R., et al. (2007): Long-Term Fluctuation of Standard Automatic Perimetry, Pulsar Perimetry and Frequency-Doubling Technology in Early Glaucoma Diagnosis, *Ophthalmic Res* (Band 39), Nr. 6, Seite 338-343.
- [308] Buerk, D. G.; Riva, C. E. und Cranstoun, S. D. (1996): Nitric oxide has a vasodilatory role in cat optic nerve head during flicker stimuli, *Microvasc Res* (Band 52), Nr. 1, Seite 13-26.
- [309] Kondo, M.; Wang, L. und Bill, A. (1997): The role of nitric oxide in hyperaemic response to flicker in the retina and optic nerve in cats, *Acta Ophthalmol Scand* (Band 75), Nr. 3, Seite 232-5.
- [310] Sato, E. A.; Ohtake, Y.; Shinoda, K., et al. (2006): Decreased blood flow at neuroretinal rim of optic nerve head corresponds with visual field deficit in eyes with normal tension glaucoma, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (Band 244), Nr. 7, Seite 795-801.
- [311] Mandecka, A.; Dawczynski, J.; Blum, M., et al. (2007): Influence of flickering light on the retinal vessels in diabetic patients, *Diabetes Care* (Band 30), Nr. 12, Seite 3048-52.
- [312] Kochkorov, A.; Gugleta, K.; Zawinka, C., et al. (2006): Short-term retinal vessel diameter variability in relation to the history of cold extremities, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 47), Nr. 9, Seite 4026-33.
- [313] Gugleta, K.; Zawinka, C.; Rickenbacher, I., et al. (2006): Analysis of retinal vasodilation after flicker light stimulation in relation to vasospastic propensity, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 47), Nr. 9, Seite 4034-41.
- [314] Dadgostar, H.; Holland, G. N.; Huang, X., et al. (2006): Hemorheologic abnormalities associated with HIV infection: in vivo assessment of retinal microvascular blood flow, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 47), Nr. 9, Seite 3933-8.

- [315] Orshal, J. M. und Khalil, R. A. (2004): Interleukin-6 impairs endothelium-dependent NO-cGMP-mediated relaxation and enhances contraction in systemic vessels of pregnant rats, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (Band 286), Nr. 6, Seite R1013-23.
- [316] Nagel, E.; Vilser, W.; Fink, A., et al. (2006): Blood pressure effects on retinal vessel diameter and flicker response: a 1.5-year follow-up, *Eur J Ophthalmol* (Band 16), Nr. 4, Seite 560-5.
- [317] Nagel, E.; Vilser, W. und Lanzl, I. (2004): Age, blood pressure, and vessel diameter as factors influencing the arterial retinal flicker response, *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Band 45), Nr. 5, Seite 1486-92.
- [318] Nagel, E.; Vilser, W. und Lanzl, I. (2005): [Comparison of diameter response of retinal arteries and veins to flickering light. A clinical study with healthy people], *Ophthalmologe* (Band 102), Nr. 8, Seite 787-93.
- [319] Nagel, E.; Vilser, D.; Fuhrmann, G., et al. (2000): [Dilatation of large retinal vessels after increased intraocular pressure], *Ophthalmologe* (Band 97), Nr. 11, Seite 742-7.
- [320] Klimiuk, P. A.; Sierakowski, S.; Domyslawska, I., et al. (2004): Reduction of soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor levels in serum of rheumatoid arthritis patients following multiple intravenous infusions of infliximab, *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* (Band 52), Nr. 1, Seite 36-42.
- [321] Macias, I.; Garcia-Perez, S.; Ruiz-Tudela, M., et al. (2005): Modification of pro- and antiinflammatory cytokines and vascular-related molecules by tumor necrosis factor- α blockade in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* (Band 32), Nr. 11, Seite 2102-8.
- [322] Gonzalez-Gay, M. A.; Garcia-Unzueta, M. T.; De Matias, J. M., et al. (2006): Influence of anti-TNF- α infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* (Band 24), Nr. 4, Seite 373-9.
- [323] Booth, A. D.; Jayne, D. R.; Kharbanda, R. K., et al. (2004): Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation, *Circulation* (Band 109), Nr. 14, Seite 1718-23.
- [324] Mousa, S. A.; Goncharuk, O. und Miller, D. (2007): Recent advances of TNF- α antagonists in rheumatoid arthritis and chronic heart failure, *Expert Opin Biol Ther* (Band 7), Nr. 5, Seite 617-25.
- [325] Sarzi-Puttini, P.; Atzeni, F.; Shoenfeld, Y., et al. (2005): TNF- α , rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma, *Autoimmun Rev* (Band 4), Nr. 3, Seite 153-61.
- [326] Listing, J.; Strangfeld, A.; Kekow, J., et al. (2008): Does tumor necrosis factor α inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis?, *Arthritis Rheum* (Band 58), Nr. 3, Seite 667-77.
- [327] Jacobsson, L. T.; Turesson, C.; Gulfe, A., et al. (2005): Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* (Band 32), Nr. 7, Seite 1213-8.
- [328] Dixon, W. G.; Watson, K. D.; Lunt, M., et al. (2007): Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register, *Arthritis Rheum* (Band 56), Nr. 9, Seite 2905-12.
- [329] Naranjo, A.; Sokka, T.; Descalzo, M. A., et al. (2008): Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study, *Arthritis Res Ther* (Band 10), Nr. 2, Seite R30.
- [330] Kung, M.; Stork, S. und Angermann, C. E. (2005): [Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease. Does sex play a role?], *Herz* (Band 30), Nr. 6, Seite 512-21.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie (lat. Arteria)
ACR	Rheumatologische Fachgesellschaft der USA (American College of Rheumatology)
BMI	Körpermassen Index (engl. Body Mass Index)
BUT	Tränenfilm-Aufreißzeit (engl. Break-Up-Time)
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	Circa
CCP, CCP-AK	cyclische-citrullinierte Peptide, CCP-Antikörper (gegen cyclische-citrullinierte Peptide)
cd	Candela (Einheit der Lichtstärke)
CD 1,2,3...	Oberflächenantigen (engl. Cluster of Differentiation) 1, 2, 3, etc.
CDR	Verhältnis Papille/Exkavation (engl. Cup/Disc-Ratio)
CEP	zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen (circulating endothelial progenitor cells)
CRP, hs-CRP	C-reaktives Protein, hoch-sensitives CRP
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DAS-28	disease activity-score 28, Krankheitsaktivität-Index an 28 Gelenken
dB	Dezibel
d.h.	das heißt
DIP	Distales Interphalangeal-Gelenk, Fingerendgelenk
DMARD	sog. "Basistherapie" (engl. Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug)
DNA, DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
DRFZ	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum
EAM	extraartikuläre Manifestationen
ELAM	endothelial leucocyte adhesion molecule, endotheliales Leukozyten-Adhäsionsmolekül

ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
engl.	englisch
etc.	et cetera
EULAR	Europäische Liga gegen Rheumatismus (engl. <u>E</u> uropean <u>L</u> eague <u>A</u> gainst <u>R</u> heumatism)
FA	Firma
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
HLA, HLA-D, bzw. -DR etc.	Humanes Leukozyten Antigen, Suffix (-D bzw. -DR usw.) bezeichnet verschiedene Genloci
h	Stunde
GH	allgemeiner Gesundheitszustand (engl. global health)
ICAM	intercellular adhesion molecule, interzelluläres Adhäsionsmolekül
Ig, IgM, IgG etc.	Immunglobulin, Klasse M, Klasse G etc.
IL 1, 2, 3,...	Interleukin 1, 2, 3, etc.
ILAR	Internationale Liga gegen Rheumatismus (engl. International League Against Rheumatism)
IOD	intra-okulärer Druck
i.S.	im Sinne
JRA	Juvenile Rheumatoide Arthritis
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Lipoproteine geringer spez. Dichte (engl. Low-Density Lipoproteins)
LIPCOF	Lidkantenparallele konjunktivale Falten
LJ	Lebensjahr(e)
LUE	Lichtunterschiedsempfinden
LYP	Lymphozyten-ständige Tyrosinphosphatase (engl. Lymphoid Tyrosine Phosphatase)
MAD	mittlerer arterieller Druck
MCP	Metacarpophalangeal-Gelenk, Fingergrundgelenk
ME	relative Messeinheiten
MHC	Hapthistokompatibilitätskomplex (engl. Major Histocompatibility Complex)
m, mm, µm	Meter, Millimeter, Mikrometer

NFkB, IκB	nukleärer Faktor kappa-B, I kappa-B
NRS	numerische Rating-Skala
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OMERACT	Internationales Expertengremium (engl. Outcome Measurement in Rheumatology, ursprünglich: <u>O</u> utcome <u>M</u> easurement in <u>R</u> heumatoid <u>A</u> rthritis <u>C</u> linical <u>T</u> rials)
OPA	okuläre Pulsamplitude
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PIP	proximales Interphalangeal-Gelenk, Fingermittelgelenk
PTP	Protein Tyrosin Phosphatase
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor(en)
RVA	Gerät zur retinalen Gefäßanalyse (engl. Retinal Vessel Analyzer)
sCD-4, sCD-8	soluble CD-4 bzw. -8, lösliches Oberflächenantigen (siehe „CD-1, -2 etc“)
SE	shared epitope, bestimmte Allele des HLA-DRB-Lokus
sens., Sens.	sensitiv, Sensitivität
sIL-2R, sIL-6R	soluble IL2- bzw. IL6-Receptor, löslicher Interleukin-2 bzw. -6-Rezeptor
SJC	Anzahl geschwollener Gelenke (engl. Swollen Joint Count)
SLE	Systemischen Lupus Erythematoses
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
sog.	sogenannt, sogenannte
spez., Spez.	spezifisch, Spezifität
Std., STD	Standard (Abweichung), Standardabweichung (engl. Standard Deviation)
sTNF-R	soluble TNF-Receptor, löslicher TNF-Rezeptor
TJC	Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (engl. Tender Joint Count)
TNF-α, TNF-R	Tumor-Nekrose-Faktor-α, Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor
u. a.	unter anderem
usw.	und so weiter
VAS	visuelle Analog-Skala

V.a.	Verdacht auf
VCAM	vascular cell adhesion molecule, vaskuläres Adhäsionsmolekül
V_{cer} , V_{scr}	Visus cum correctione, Visus sine correctione
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation der Vereinten Nationen
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Immunozyten-Aktivierung und Rolle der CD-4+-T-Zelle bei der Entwicklung einer Erosion	15
Abbildung 2: Schematischer Querschnitt durch ein Kniegelenk im Verlauf der rheumatischen Gelenkzerstörung ..	16
Abbildung 3: Schwellung der Fingergrund- und -mittelgelenke	17
Abbildung 4: Dorso-volare Röntgenaufnahmen der rechten Hand mit beginnenden Veränderungen einer RA.....	19
Abbildung 5: Mutilierende Veränderungen der Hände (klinisch und radiologisch)	21
Abbildung 6: Rheumaknoten an beiden Ellenbogen und histologischer Schnitt	22
Abbildung 7: Pulmonaler Rheumaknoten	22
Abbildung 8: Keratitis und akute Episkleritis	25
Abbildung 9: Skleritis mit Durchschimmern der choroidalen Gefäßschicht	26
Abbildung 10: Stadien der Atherosklerose-Entstehung und Plaques-Ruptur	28
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und kardiovaskulären Komorbiditäten	38
Abbildung 12: Schematische Darstellung der Anatomie des Augapfels	45
Abbildung 13: Retinales Neuronensystem	47
Abbildung 14: Gesichtsfeld und Farbwahrnehmungs-Isopteren des linken Auges	47
Abbildung 15: Sehbahn und Verschaltung mit Augenmuskelnkernen [190]	48
Abbildung 16: Ausschnitt aus dem Farbenraum nach Munsell	51
Abbildung 17: Tränenapparat und mikroskopischer Aufbau des Tränenfilms	52
Abbildung 18: Verschiedene Optotypen	53
Abbildung 19: Farnsworth-Panel D15-Farbsehtest und Nomogram mit Fehlerlinien	55
Abbildung 20: Fundus der Retina durch die Spaltlampe und Messung des Augeninnendruckes	55
Abbildung 21: Benetzte Schirmer-Test-Streifen und Probandin während des Schirmer-Tests	56
Abbildung 22: „Grauskala“ und Bébié-Kurve einer Untersuchung mit dem Gerät „Octopus 300“	59
Abbildung 23: Perimeter vom Typ Octopus 300® und Prüfraster des Schwellenprogramms „G-1“	60
Abbildung 24: FDT-Perimeter vom Typ Humphrey Matrix	61
Abbildung 25: Pulsar-Perimeter-Aufbau der FA Haag Streit International	63
Abbildung 26: Tonometer-Messkölbchen des DCT-Gerätes Typ Pascal®	64

Abbildung 27: Proband während der Messung mit dem DCT-Gerät (Pascal®).....	64
Abbildung 28: Anatomische Grundlagen der optischen Gefäßweitenanalyse	65
Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf des Gefäßdurchmessers ohne und mit Pulswellenkorrektur	66
Abbildung 30: Funktionsanalyse - 3D Darstellung eines Gefäßdurchmesser-Profiles	67
Abbildung 31: Retinal Vessel Analyzer® und Versuchsaufbau des RVA	68
Abbildung 32: Gefäßmessung zur Bestimmung der A/V-Ratio und Analysebereich einer retinalen Vene	69
Abbildung 33: Gemittelte Gefäßreaktionen der 3 Provokationsstimuli mit Nachbeobachtungsphase.....	70
Abbildung 34: Gelenkmannequins zur Dokumentation der Anzahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke	72
Abbildung 35: S-Sedivetten® und Sedivetten®-Ständer	73
Abbildung 36: Ausschnitt aus dem Patientenfragebogen mit NRS zu Schmerz und Krankheitsaktivität.....	74
Abbildung 37: Histogramme des Altersprofils beider Gruppen mit Normalverteilungskurve.....	76
Abbildung 38: CCP-Erhöhung, ausgedrückt als Vielfaches des jeweiligen Normwertes	82
Abbildung 39: Werteverteilung der NRS-Schmerz und -Allgemeiner Gesundheitszustand (GH).....	83
Abbildung 40: Werteverteilung der Morgensteifigkeit (MST) und der FFbH-Scores (Funktionsindex)	84
Abbildung 41: Histogramm mit Normalverteilungskurve der DAS-28-Werte	84
Abbildung 42: Relative CCP-Erhöhung in den Aktivitätsgruppen	85
Abbildung 43: Mittlere DAS-28-Werte der verschiedenen Basistherapie-Formen und deren Häufigkeit	85
Abbildung 44: Häufigkeitsverteilung und Verteilungsparameter der Krankheitsdauer.....	86
Abbildung 45: Mittlere Krankheitsdauer in den Basistherapie-Gruppen.....	87
Abbildung 46: Abhängigkeit der radiologischen Progression von der Krankheitsdauer.....	87
Abbildung 47: Abhängigkeit der Flimmerperimetrie von der Krankheitsaktivität (DAS-28 und BSG).....	94
Abbildung 48: Abhängigkeit der arteriellen und venösen Gefäßreaktion von der DAS-28-Krankheitsaktivität	102
Abbildung 49: Abhängigkeit der arteriellen Gefäßreaktion von der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie der arteriellen Dilatation von der Funktionskapazität (FFbH) und der Krankheitsdauer in Jahren	103
Abbildung 50: Abhängigkeit der arteriellen Gefäßreaktion vom Alter (in Jahren), dem Body-Mass-Index (BMI, in kg/m ²), dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD, in mmHg) und der Herzfrequenz (HF, in Schlägen/Minute = bpm)	104

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikationskriterien der RA [21]	18
Tabelle 2: Larsen-Stadien I-V [23]	18
Tabelle 3: Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten- und Kontrollgruppe	77
Tabelle 4: Body Mass Index (BMI) und mittlerer arterieller Druck (MAD) im Gruppenvergleich.....	77
Tabelle 5: Anteil der ehemaligen Raucher in der Patienten- und Kontrollgruppe, Zeit seit dem Ende und Anzahl der Jahre bei zurückliegendem Zigarettenkonsum.....	78
Tabelle 6: Ophthalmologische Untersuchungsparameter im Gruppenvergleich.....	79
Tabelle 7: Vergleich der Patientengruppe mit den Daten der Kerndokumentation [257].....	81
Tabelle 8: CCP-Werte mit oberer Normgrenze und weitere rheumatologische Parameter der Patientengruppe	82
Tabelle 9: Selbstbeurteilungsparameter der Patientengruppe	83
Tabelle 10: DAS-28-Werte nach Kategorien und kumulativ	84
Tabelle 11: Genannte Parameter der Patienten im Einzelnen	88
Tabelle 12: Gesichtsfeldindices der achromatischen Perimetrie.....	89
Tabelle 13: Zeit- und Fehlertestung sowie Zuverlässigkeitsfaktor der achromatischen Perimetrie.....	90
Tabelle 14: Gesichtsfeldindices der Frequenz-Verdopplungsperimetrie.....	91
Tabelle 15: Untersuchungsdauer und Fehlertestung der Frequenz-Verdopplungsperimetrie.....	92
Tabelle 16: Gesichtsfeldindices der Flimmerperimetrie	93
Tabelle 17: Untersuchungsdauer und Fehlertestung der Flimmerperimetrie	95
Tabelle 18: Ergebnisse der Messung der Arterienreaktion.....	96
Tabelle 19: Ergebnisse der Messung der Venenreaktion und der A/V-Ratio.....	97
Tabelle 20: Ergebnisse der Messung der Arterienreaktion.....	98
Tabelle 21: Ergebnisse der Messung der Venenreaktion und der AV-Ratio	99
Tabelle 22: Ergebnisse der Messung der Arterienreaktion im Gruppenvergleich.....	100
Tabelle 23: Ergebnisse der Messung der Venenreaktion und der AV-Ratio im Gruppenvergleich	101
Tabelle 24: Ergebnisse der digitalen Konturtonometrie und der Messungen der okulären Pulsamplitude, sowie der Goldmann-Tonometrie zum Vergleich	105
Tabelle 25: Schirmer-Test- und Tränenfilm-Aufreißzeitergebnisse	106

Anhang I

Anschreiben an die Patienten mit Rheumatoider Arthritis (Seite 1)

SCHLOSSPARK  KLINIK

AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS DER CHARITÉ

Health Promoting Hospital of the WHO
Qualitätszertifiziert nach KTQ®

SCHLOSSPARK - KLINIK • Heubnerweg 2 • D-14059 Berlin
Innere Medizin II • Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie;
Physikalische Therapie und Sportmedizin

Innere Medizin II
Rheumatologie, Klinische
Immunologie, Osteologie;
Physikalische Therapie und
Sportmedizin
Chefärztin: Dr. med. Rieke Alten

Telefon (030) 32 64 - 13 25
Telefax (030) 32 64 - 13 24

e-mail:
rheumatologie@schlosspark-klinik.de

Datum: 21.05.2007

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Abteilung für Innere Medizin II (Rheumatologie) möchte Ihnen in Kooperation mit der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik eine **Studie für Patienten mit rheumatischen Erkrankungen** vorstellen:

Für einen kurzen Zeitraum (Juni-August 2007) können wir Ihnen einen **Augen-Check** im Rahmen einer Untersuchung zum Thema „Augenerkrankungen bei Rheumatoider Arthritis“ anbieten. Mit diesem Schreiben möchten wir Sie bitten, dieses Forschungsvorhaben unserer Abteilungen durch Ihre Teilnahme zu unterstützen.

Wir laden Sie zu **einem einmaligen Termin in der Schlosspark-Klinik** ein, bei dem wir folgende **Untersuchungen kostenlos** für Sie durchführen:

- **Visusbestimmung (Sehschärfe)**
- **Gesichtsfeldbestimmung (Umgebungssehen)**
- **Farbsehprüfung**
- **Augendruckmessung (Glaukom-Vorsorge-Untersuchung)**
- **Augenhintergrundspiegelung (Netzhautprüfung)**
- **Messung der Netzhaut-Durchblutung**
- **Untersuchung auf „trockenes Auge“**
- **rheumatologische Untersuchung**

Sie erhalten im Anschluss einen kurzen Bericht der Untersuchungsergebnisse und ein Abschlussgespräch, bei dem Sie auch aktuelle Probleme ansprechen können. Ziel der Untersuchung ist es, herauszufinden, ob es bei Rheumatoider Arthritis vermehrt zu Gefäßerkrankungen an den Augen kommt, was bisher wenig untersucht worden ist (weitere Informationen finden Sie auf der Rückseite). Wenn Sie Interesse haben, können Sie sich bei meinem Mitarbeiter Herrn Ben Schacher jederzeit telefonisch oder per Mail anmelden:

Termin-Hotline: 0177 – 613 03 11 oder
eMail: rheumatologie@schlosspark-klinik.de

Zusätzlich würden wir Sie gerne in den nächsten Tagen kontaktieren, um mit Ihnen einen Termin zu vereinbaren. Wir freuen uns auf Ihr Kommen und verbleiben mit freundlichen Grüßen,

Dr. med. Rieke H.-E. Alten
Chefärztin Abteilung Innere Medizin II

Prof. Dr. med. Carl Erb
Chefarzt Abteilung Augenheilkunde

Ben Schacher
Assistenzarzt

Partnerklinik der

PARK-KLINIK WEISSENSEE

Weitere Informationen zu der geplanten Untersuchung:

Die Untersuchung findet in Kooperation mit der Abteilung für Augenheilkunde, Chefarzt Professor Dr. Carl Erb, in der Schlosspark-Klinik statt.

➤ Der umfangreiche Check-Up beinhaltet:

- ✓ Visusbestimmung (Sehschärfe)
- ✓ Gesichtsfeldbestimmung (Umgebungssehen)
- ✓ Farbsehprüfung
- ✓ Augendruckmessung (Glaukom-Vorsorge-Untersuchung, normalerweise kostenpflichtige „Individuelle Gesundheitsleistung“, wird i.d.R. nicht von den Krankenkassen übernommen)
- ✓ Augenhintergrundspiegelung (Netzhautprüfung)
- ✓ Messung der Netzhaut-Durchblutung
- ✓ Untersuchung auf „trockenes Auge“
- ✓ rheumatologische Untersuchung (incl. Bestimmung der Krankheitsaktivität)

Sie erhalten im Anschluss einen Untersuchungsbericht, den Sie natürlich gerne auch an Ihre behandelnden Ärzte weitergeben können.

Ziel der Untersuchung ist es, herauszufinden, ob es **bei Rheumatoider Arthritis vermehrt zu Augenerkrankungen und Gefäßveränderungen am Auge** kommt, was bisher **wenig untersucht** worden ist. Insbesondere die Messung der Netzhaut-Durchblutung ist ein innovatives, schmerzloses Verfahren, das in Zukunft evtl. auch Aussagen über das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko eines Menschen und dadurch Empfehlungen zur Prävention und Therapie ermöglicht. Aktuelle wissenschaftliche Untersuchungen haben ein deutlich erhöhtes Risiko für solche Erkrankungen bei Rheumatoider Arthritis gezeigt. Die Kooperation mit der Augenheilkunde dient uns und später auch Ihnen zum Etablieren einer präventiven Untersuchung, zur individuellen Risikoeinschätzung und –vermeidung.

Wir suchen Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit der Diagnose „Rheumatoide Arthritis“, bei denen bisher keine gravierende Augenerkrankung bekannt ist. Sie sollten möglichst Nichtraucher sein und nicht an bekanntem Bluthochdruck oder Zuckerkrankheit leiden.

Da es nur wenige, passende Probanden für diese Fragestellung gibt, ist **Ihre Teilnahme besonders wichtig** für uns. Sie helfen dadurch, das Wissen der Rheumatologen und Augenärzte, und damit letztlich auch die Patientenversorgung zu verbessern.

Alle weiteren Einzelheiten können Sie gerne mit uns am Telefon oder bei einem Termin in der Klinik besprechen.

Gesunde Probanden gesucht...

Die **Abteilungen für Augenheilkunde und Innere Medizin II**, Rheumatologie der Schlosspark-Klinik möchten Ihnen im Rahmen einer Untersuchung zum Thema „Augenerkrankungen bei Rheumatoider Arthritis“ eine schmerzfreie und für Sie **→kostenlose Augenuntersuchung** anbieten.

Wir suchen dringend noch **gesunde Kontrollpersonen im Alter von 18-65 Jahren**, bei denen bisher keine gravierende Augenerkrankung bekannt ist (insbesondere kein Glaukom bzw. „Grüner Star“). Sie sollten möglichst **Nichtraucher** sein und **nicht an bekanntem Bluthochdruck oder Zuckerkrankheit leiden**.

➤ **Der umfangreiche Check-Up beinhaltet:**

- ✓ **Visusbestimmung (Sehschärfe)**
- ✓ **Gesichtsfeldbestimmung (Umgebungssehen)**
- ✓ **Farbsehprüfung**
- ✓ **Augendruckmessung (Glaukom-Vorsorge-Untersuchung, normalerweise kostenpflichtige „Individuelle Gesundheitsleistung“, wird i.d.R. nicht von den Krankenkassen übernommen)**
- ✓ **Augenhintergrundspiegelung (Netzhautprüfung)**
- ✓ **Messung der Netzhaut-Durchblutung**
- ✓ **Untersuchung auf „trockenes Auge“**
- ✓ **rheumatologische Untersuchung (incl. Bestimmung der Krankheitsaktivität)**

Insbesondere die Messung der Netzhaut-Durchblutung ist ein innovatives, schmerzloses Verfahren, das in Zukunft evtl. auch Aussagen über das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko eines Menschen und dadurch Empfehlungen zur Prävention und Therapie ermöglicht. Aktuell wird es bereits in der Routinediagnostik eingesetzt und ist Bestandteil wissenschaftlicher Forschung.

Ziel der Untersuchung ist es, herauszufinden, ob es bei Rheumatoider Arthritis vermehrt zu Augenerkrankungen und Gefäßveränderungen am Auge kommt, was in diesem Zusammenhang bisher wenig untersucht worden ist. Aktuelle wissenschaftliche Untersuchungen haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Herzinfarkt- und Schlaganfall bei Rheumatoider Arthritis gezeigt. Die Kooperation mit der Augenheilkunde dient uns und später auch Ihnen zum Etablieren einer präventiven Untersuchung, zur individuellen Risikoeinschätzung und –vermeidung, nicht nur für Rheumapatienten.

Da es nur wenige, passende Probanden für diese Fragestellung gibt, ist Ihre Teilnahme besonders wichtig für uns. Sie helfen dadurch, das Wissen der Ärzte und damit letztlich auch die Patientenversorgung zu verbessern.

Alle weiteren Einzelheiten können Sie gerne mit uns am Telefon oder bei einem Termin in der Klinik besprechen.

Info- und Termin-Hotline: 0177 – 6130311
eMail: rheumatologie@schlosspark-klinik.de

Anhang II

Schriftlicher Bestandteil der Aufklärung (Seite 1)

Information über die Untersuchung

Sehr geehrte/r Frau/Herr

_____, _____
(Name) (Vorname)

bevor wir die geplante Untersuchung beginnen können, müssen Sie über die Vor- und Nachteile der Untersuchungsmaßnahmen, Nebenwirkungen und eventuelle Risiken von einem Arzt aufgeklärt werden. Dieses Informationsblatt dient der Vorbereitung und Dokumentation des Aufklärungsgesprächs, bei dem sie alle offenen Fragen stellen können.



Selbstverständlich ist die Teilnahme an der Untersuchung **freiwillig**. Es entstehen Ihnen keinerlei Nachteile, wenn Sie sich nicht daran beteiligen möchten. Sie können auch jederzeit von der Teilnahme zurücktreten. Allerdings hängt die Aussagefähigkeit unserer Ergebnisse entscheidend davon ab, dass uns möglichst viele Patienten und gesunde Kontrollpersonen dabei unterstützen. Deshalb bitten wir um Ihre Mitarbeit.

Die folgenden schmerzfreien und nicht invasiven Untersuchungen sind geplant:

- Visusbestimmung (Sehschärfe)
- Gesichtsfeldbestimmung (Umgebungssehen)
- Farbsehprüfung
- Augendruckmessung (Glaukom-Vorsorge-Untersuchung)
- Augenhintergrundspiegelung (Netzhautprüfung)
- Messung der Netzhaut-Durchblutung
- Untersuchung auf „trockenes Auge“

Zur Untersuchung der Netzhaut wird ein Auge mit pupillenerweiternden Augentropfen „weitgetropft“, um den Einblick des Augenarztes auf den Augenhintergrund zu verbessern. Dies ist ein schmerzloses Routineverfahren in der Augendiagnostik und bei normalem Augendruck in der Regel nicht mit Komplikationen verbunden. Durch die Nachwirkung der verabreichten Augentropfen kann es **vorübergehend** (ca. 2-3 Stunden) zu Blendungsempfindlichkeit und Schwierigkeiten bei der Sehschärfe kommen, daher dürfen Sie aus Sicherheitsgründen **ca. 6 Stunden lang nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen**, selbst kein Fahrzeug oder Zweirad lenken, keine gefährlichen Arbeiten (z.B. solche ohne sicheren Halt oder an Industriemaschinen) durchführen, falls Ihr Arzt nichts anderes angeordnet hat.

Erklärung zum Datenschutz:

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der Studienarzt und seine Mitarbeiter Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck der o.g. Studie erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Name, Geburtsdatum, Ihre Adresse und Daten zu Ihrer Gesundheit oder Erkrankung oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie oder bei einer der Folgeuntersuchungen erhoben wurden.

Der Studienarzt wird Ihre personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie sowie für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden. Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die studienbezogenen Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur der Studienarzt und seine Mitarbeiter Zugriff. Die bei den genannten Stellen vorhandenen Daten werden für die Zeit von 5 Jahren gespeichert. Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt. Sie haben auch das Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. In diesen Fällen wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt. Die Adresse und Telefonnummer der Studienverantwortlichen und der Studienärzte finden Sie am Ende dieses Formblatts. Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt. Sie können jederzeit der Weiterverarbeitung Ihrer im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Daten widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen.

Anhang III

Telefonprotokoll für die Kontaktaufnahme mit Probanden und Patienten

Teilnehmer: _____, _____ Geb.: ____ . ____ . 19 ____

Telefonprotokoll vom ____ . ____ . 2007

Fragen:

Leiden Sie unter...

- Bluthochdruck Zuckerkrankheit
 Epilepsie Augendruckerhöhung/Grüner Star
 >3 dpt Myopie
 Kontaktlinsen andere Augenerkrankung, OP's etc.: _____

Rauchen Sie?

- Ja, täglich → Seit wie vielen Jahren?
Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?
 Ja, gelegentlich.
 früher Jahre lang geraucht,
und vor Jahren aufgehört.
 nie geraucht.

→ Termin vereinbart für: ____ . ____ . 2007

→ um _____ Uhr, auf Station Ib

→ TelefonNr.: _____

Info:

- (1) Nachwirkung der Augentropfen (ca. 2-3 Stunden) zu
Blendempfindlichkeit → **Sonnenbrille**
Sehschärfe → **eigener PKW etc.**

(2) Krankenschein?

(3) 2-2,5 Stunden Zeit!

(4) gesunde Verwandte/Freunde?

Anhang IV

Anamnesebogen für Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Fragen zur Rheumatoiden Arthritis und Nebenerkrankungen

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

Morgensteifigkeit

Leiden Sie unter Morgensteifigkeit der Gelenke?

Ja

Nein

Wenn ja, wie lange hält diese ungefähr an? ca. Minuten

Rauchen Sie?

Ja, täglich → Seit wie vielen Jahren?

Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?

Ja, gelegentlich.

Ich habe früher Jahre lang geraucht,

und vor Jahren aufgehört.

Ich habe nie geraucht.

Leiden Sie unter...

Bluthochdruck

Blutfetterhöhung

Zuckerkrankheit

Schlaganfall/Herzinfarkt

Migräne

Hörsturz/Tinnitus

kalte Hände

trockene Augen/Mund

Augendruckerhöhung

Kontaktlinsenträger/-in

andere Augenerkrankung: _____

sonstige Nebenerkrankungen: _____

Medikamente (evtl. Rückseite nutzen): _____

Fragen zu Erkrankungen und Rauchen

Leiden Sie unter...

- Bluthochdruck
 - Blutfetterhöhung
 - Zuckerkrankheit
 - Schlaganfall/Herzinfarkt
 - Migräne
 - Hörsturz/Tinnitus
 - kalte Hände
 - trockene Augen/Mund
 - Augendruckerhöhung
 - Kontaktlinsenträger/-in
 - andere Augenerkrankung, OP's etc.: _____
 - sonstige Erkrankungen: _____
-

Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein: _____

Rauchen Sie?

- Ja, täglich → Seit wie vielen Jahren?

- Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?

- Ja, gelegentlich.
- Ich habe früher

 Jahre lang geraucht,
und vor

 Jahren aufgehört.
- Ich habe nie geraucht.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Anhang V

Funktionsfragebogen Hannover

FUNKTIONSFRAGEBOGEN HANNOVER

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen so, wie es im Moment (in Bezug auf die letzten 7 Tage) für Sie am besten zutrifft:

	Ja	Ja, aber mit Mühe	Nein, oder nur mit fremder Hilfe
1. Können Sie Brot streichen?			
2. Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?			
3. Können Sie mit der Hand schreiben? (mindestens eine Postkarte)			
4. Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?			
5. Können Sie sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen?			
6. Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z. B. voller Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen?			
7. Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?			
8. Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?			
9. Können Sie sich über einem Waschbecken die Haare Waschen?			
10. Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?			
11. Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen?			
12. Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?			
13. Können Sie Strümpfe an- und ausziehen?			
14. Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?			
15. Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?			
16. Können Sie einen Wintermantel an- und ausziehen?			
17. Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?			
18. Können Sie öffentliche Verkehrsmittel benutzen?			

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Anhang VI

Dokumentationsbogen zum Eintragen der Untersuchungsergebnisse und der Anamnese (Seite 1)

Teilnehmer: _____, _____ Geb.: _____. _____. 19 ____

Körpergew.: _____ kg HF: _____/min DAS28: ____

Größe: _____ cm RR: _____/_____ BSG: ____/h

Augenuntersuchungen:

Visus

Aut. Refraktion	RA	LA
	S C A	S C A
Visus s.c.		
Korrigiert	S C A	S C A
	Visus	Visus

Farbsehen

Panel 15	<input type="radio"/> unauffällig 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15	<input type="radio"/> unauffällig 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
Roth 28	<input type="radio"/> unauffällig	<input type="radio"/> unauffällig

Perimetrie

Weiss-Weiss	<input type="radio"/> unauffällig	<input type="radio"/> unauffällig
Flimmer	<input type="radio"/> unauffällig	<input type="radio"/> unauffällig
FDT	<input type="radio"/> unauffällig	<input type="radio"/> unauffällig

Augenstatus

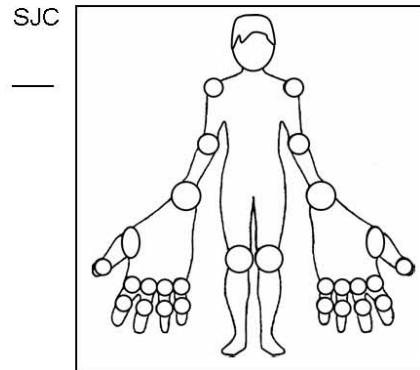
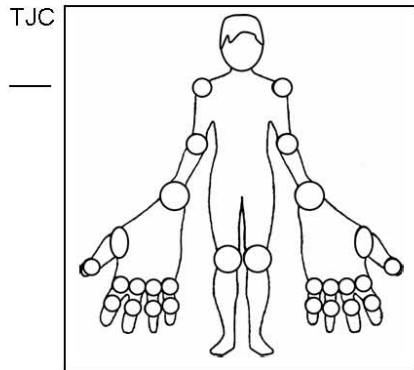
Schirmer II		mm/5min		mm/5min
Vorderer Abschnitt	RA		LA	
	<input type="radio"/> unauffällig		<input type="radio"/> unauffällig	
Hinterer Abschnitt	CDR:		CDR:	
	Papille:		Papille:	
	<input type="radio"/> unauffällig		<input type="radio"/> unauffällig	
Tensio		mmHg		mmHg
BUT		Sekunden		Sekunden

Retinale Gefäße

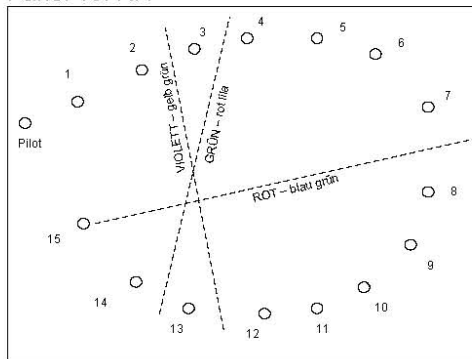
	RA	LA
RVA	<input type="radio"/> unauffällig	<input type="radio"/> unauffällig
AV-Ratio		
Konturtonometr.	<input type="radio"/> unauffällig	<input type="radio"/> unauffällig

Dokumentationsbogen zum Eintragen der Untersuchungsergebnisse und der Anamnese (Seite 2)

Teilnehmer: _____, _____ Geb.: _____, _____, 19____

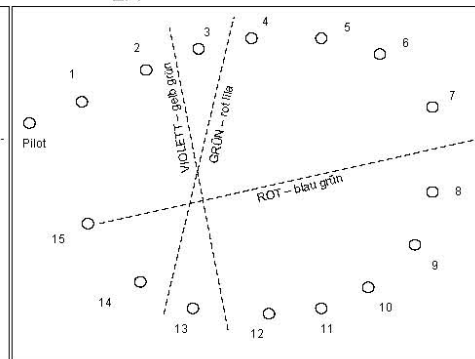


Panel 15: RA



- Protanopie (ROT – blau grün)
- Deutanopie (GRÜN – rot lila)
- Tritanopie (VIOLETT – gelb grün)

LA



- Protanopie (ROT – blau grün)
- Deutanopie (GRÜN – rot lila)
- Tritanopie (VIOLETT – gelb grün)

ACR-Kriterien:

<input type="checkbox"/>	1.	Morgensteifigkeit (mind. 1 h Dauer) > 6 Wochen
<input type="checkbox"/>	2.	Arthritis in 3 oder mehr Gelenkregionen > 6 Wochen
<input type="checkbox"/>	3.	Arthritis an Hand- oder Fingergelenken > 6 Wochen
<input type="checkbox"/>	4.	Symmetrische Arthritis > 6 Wochen
<input type="checkbox"/>	5.	Rheumaknoten
<input type="checkbox"/>	6.	Positiver Rheumafaktor
<input type="checkbox"/>	7.	Charakteristische Veränderungen im Röntgenbild
Larsen:		

Anamnese:

RA ED:

Med. Anamnese:

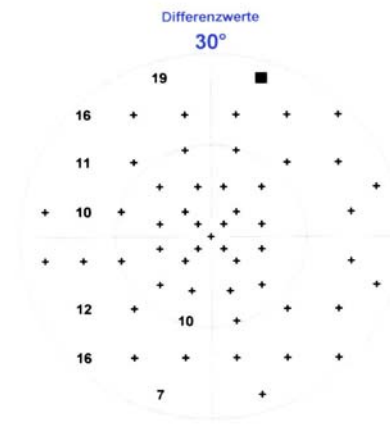
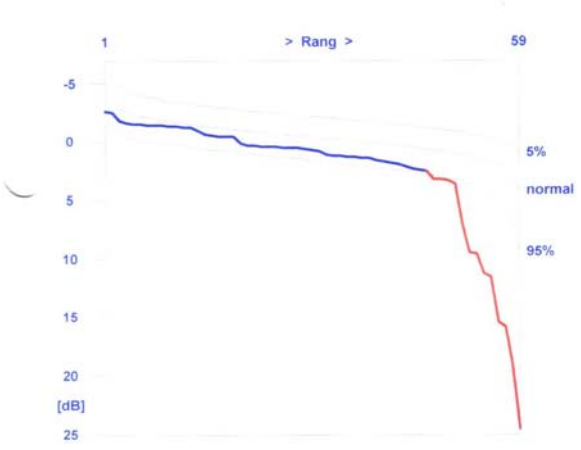
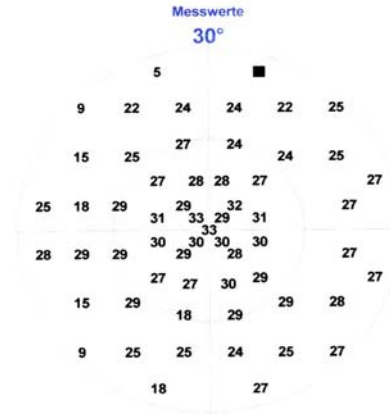
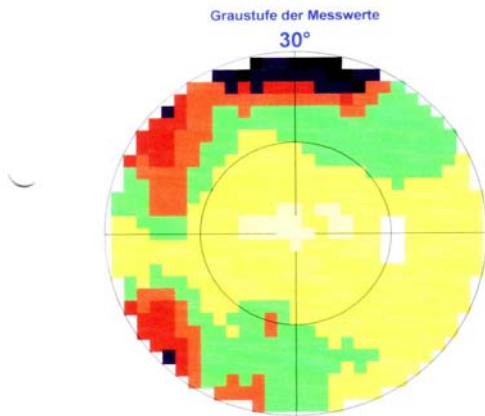
Anhang VII

Befundausdruck des Perimeters „Octopus 300“

HAAG-STREIT OCTOPUS 300Series V 6.07c
Kombination Übersicht

Schlossparkklinik
Berlin

Name:	Auge / Pupille[mm]:	Rechtes(OD) / 0.0
Vorname:	Datum / Zeit:	24.05.2007 13:44
ID #:	Untersuchungsdauer:	5:30
Geburtstag:	Programm / Code:	G1
Alter:	# Stufen / Phasen:	4 / 1
Geschlecht:	Strategie / Methode:	Dynamisch / Normal
Refr. S / C / A:	Reizmarken-Grösse / Dauer:	III / 100 ms
Visus:	Umfeldhelligkeit:	10 cd/m ²
Augeninnendruck:	# Reizmarken / Wiederholungen:	152 / 0
Diagnose:	# Fangfragen:	pos 0 / 8, neg 0 / 8
Patientendatei:	C:\Programme\Octopus\ABCDat\M.PVD	

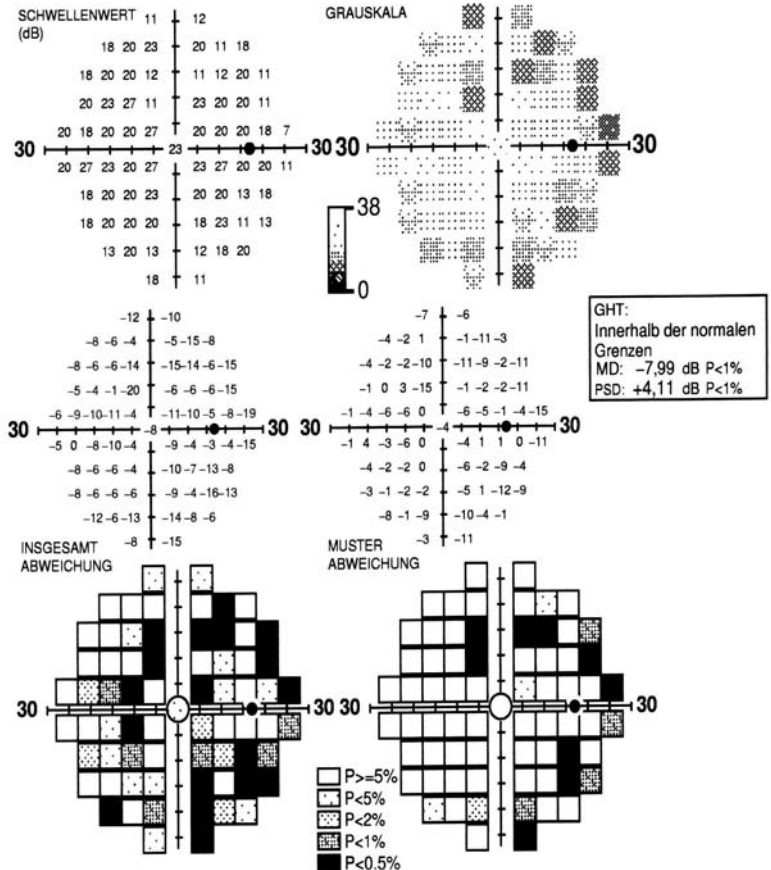


			Normal	Phase 1	Phase 2	Mittel
Anzahl Testpunkte				59	0	0
Mittlere Empfindlichkeit	MS	[dB]		25,1		
Mittlerer Defekt	MD	[dB]	-2..2	2,5		
Verlustvarianz	LV	[dB ²]	0..6	29,9		
Korrigierte Verlustvarianz	CLV	[dB ²]	0..4			
Kurzzeitfluktuation	SF	[dB]	0..2			
Zuverlässigkeitsfaktor	RF	[%]				0,0

Anhang VIII

Befundausdruck des Perimeters „Humphrey-Matrix“

NAME: _____ RECHTS
 ID: _____ Geb: [52]
 TESTDAUER: 6:58 30-2 FDT Schwellenwert DATUM: 24-05-2007 13:50
 FIXIERUNGSZIEL: Zentral TESTGESCHWINDIGKEIT: NORMAL PUPILLEN DURCHM.:
 FIXIERUNGSFEHLER: 0/10 (0%) SEHSCHÄRFE:
 FALSCH-POS. FEHLER: 0/10 (0%) R-NR:
 FALSCH-NEG. FEHLER: 0/6 (0%)



ANMERKUNGEN:

SW: M02.03.01[0]
 S06.00.03[0]
 P06.00.03[0]
 TID: 1774.20041210931 (1)

Humphrey Matrix mit
 Welch Allyn Frequenzverdopplungstechnologie

Anhang IX

Befundausdruck des Perimeters „Pulsar“



PULSAR Perimeter

Schlossparkklinik

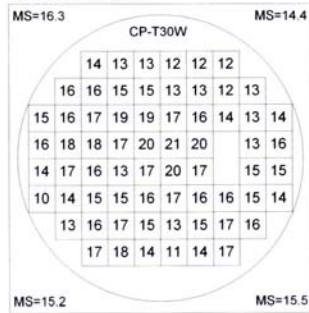
Name:
Vorname:
ID Nummer:
Geburtsdatum:
Alter:
Geschlecht:
Refr. S/C/A:
Visus:
IOP (mm Hg):
Diagnose:
Beobachtungen:

52
Weiblich
0 / 0 / 0

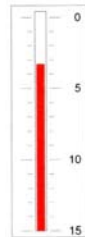
Auge / Pupille (mm):
Datum / Zeit:
Untersuchungsdauer:
Strategie / Methode:
Programm
Stimulus / Dauer:
Umfeld:
Fangfragen:
Fixation losses
Database

Rechts / .
24/05/2007 14:28:3
02:57
TOP / CP-T30W
30 x 24
5° / 500 ms
100.0 asb
pos 0/5, neg 0/5
MCP.mdb

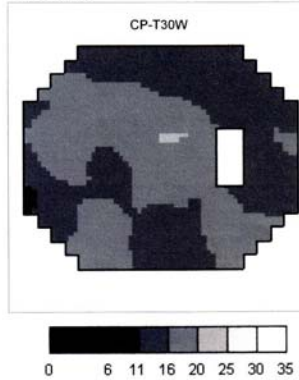
Schwellenwerte:



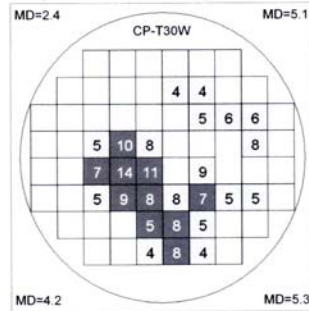
sLV:



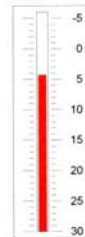
Graustufe:



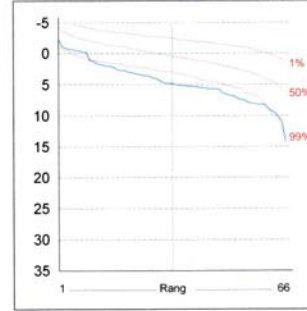
Vergleiche:



MD:



Abweichungen:



Points under curve 99% (NPP): 51

- P > 5%
- N P < 5%
- N P < 1%

MS:	15.4
MD:	4.2
SN:	2.4
IN:	4.2
ST:	5.1
IT:	5.3
sLV:	3.3

- Ver. 4.0 Beta

Heubnerweg 2, 14059 Berlin

E-mail : Telefon: - Fax:

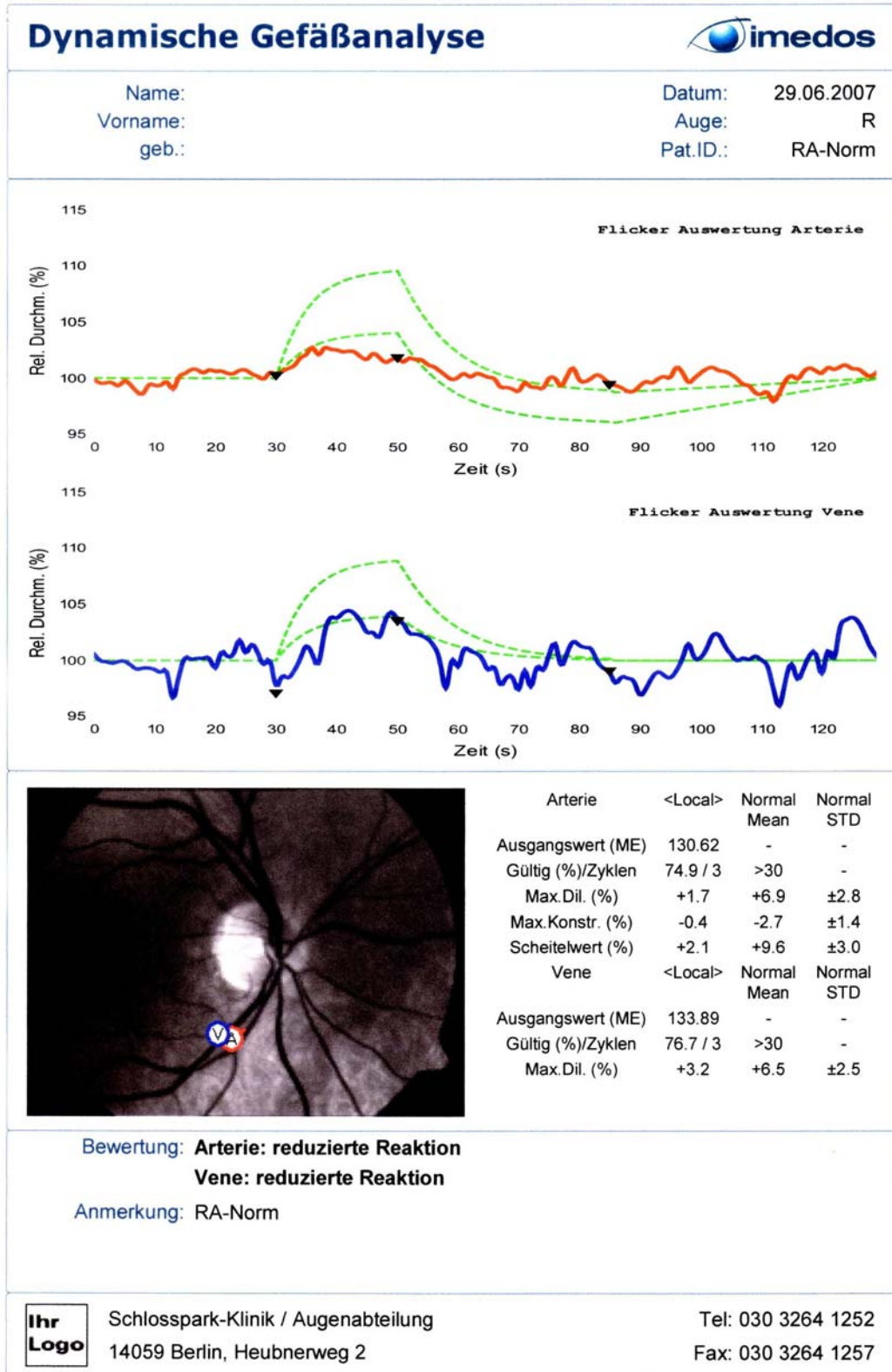
Anhang X

Befundausdruck der dynamischen Konturtonometrie („Pascal“)



Anhang XI

Befundausdruck der retinalen Gefäßanalyse (RVA)



Anhang XII

Antrag an die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Seite 1-6)

Anmeldung eines medizinisch-wissenschaftlichen Vorhabens, welches nicht die klinische Prüfung eines Arzneimittels beinhaltet

1. Titel der Studie	Okuläre sinnesphysiologische und vaskuläre Untersuchungen bei CCP-positiver Rheumatoider Arthritis (RA)
2. Ethikkommissions -Antragsnummer	<i>(wird von der EK vergeben)</i>
3. Entscheidungen anderer Ethikkommissionen in derselben Sache	Liegen nicht vor
4. Gegenstand der Studie und ihre Ziele (Hypothesen, getrennt in Haupt- und Sekundärhypothesen)	Hauptzielkriterium: Die relative Durchmesserreaktion retinaler Arterien und Venen auf Flickerlicht bei Patienten mit CCP-positiver Rheumatoider Arthritis ist im Vergleich zu gesunden Probanden unterschiedlich; Nebenzieldkriterium: Es gibt sinnesphysiologische Unterschiede des Sehens bei Patienten mit CCP-positiver Rheumatoider Arthritis im Vergleich zu gesunden Probanden.
5. Erläuterung der Bedeutung der Studie	sinnesphysiologische und vaskuläre Dysfunktionen am Auge bei Rheumatoider Arthritis aufzudecken, zu beschreiben und ggf. klinische Implikationen zu formulieren
6. Welche der folgenden Bestimmungen finden Anwendung a) Medizinproduktegesetz -gemäß § 20 MPG (Gerät besitzt nicht die Konformitätserklärung oder diese liegt vor und es wird eine andere Indikation geprüft oder es werden zusätzlich invasive oder andere belastende Untersuchungen durchgeführt) oder -gemäß § 23MPG ? b) Strahlenschutzverordnung § 23 c) Röntgenverordnung § 28 a d) Gentechnikgesetz e) Datenschutzgesetze	a) und e) a) Blutentnahme zur Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit n. Westergreen, medikamentöse Mydriasis zur Untersuchung der Augenhinterkammer, konjunktivale Anästhesie zur Bestimmung der Tränensekretion mittels Schirmer-Test (Löschpapierstreifen) e) Dokumentation der Untersuchungsergebnisse und pseudonymisierte Erfassung in der verwendeten Statistik-Software (SPSS)
7. Ggf.: Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfprodukte (z. B. Geräte bei MPG-Studien; bitte Anlagen beifügen)	Alle eingesetzten Untersuchungsverfahren und applizierten Pharmaka (Tropicamid Augentropfen 5mg/ml), werden in der klinischen Routine eingesetzt, sind CE-geprüft und für den Einsatz am Menschen zugelassen
8. wesentliche Ergebnisse der vorklinischen Tests oder Gründe für die Nichtdurchführung derselben	Siehe beigefügte Literatur.
9. Wesentlicher Inhalt und Ergebnisse der vorangegangenen Studien/Anwendungen der in der Studie zu prüfenden Produkte	Die relative Durchmesserreaktion retinaler Arterien und Venen auf Flickerlicht ist von Alter, Geschlecht und Blutdruck unabhängig und ermöglicht davon unabhängige Aussagen über das Gefäßverhalten an der Retina (Siehe beigefügte Literatur).
10. Beschreibung der vorgesehenen Maßnahmen/Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der med. Praxis üblichen	Ophthalmologische Routineuntersuchungen: Sehschärfenbestimmung, Gesichtsfeldprüfung (Weiss-Weiss-, Flimmer- und Verdopplungs-perimetrie), Farbsehprüfung (Farbtest Roth-28-Hue(E)

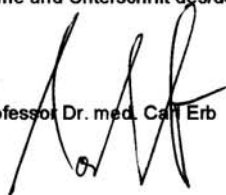
Maßnahmen/Untersuchungen (was ist „Routine“, was wird davon abweichend in der Studie gemacht?)	desaturiert), Augendruckmessung (Aplanations-Tonometer n. Goldmann), Untersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte mit Spaltlampe und Augenspiegel, Messung der relativen Durchmesserreaktion retinaler Arterien und Venen auf Flickerlicht mit dem „Retinal Vessel Analyzer“ (RVA), Schirmer-Test und Tränenfilm-Aufreisszeit („Break-Up-Time“, BUT) Rheumatologische Routineuntersuchung (nur bei Patienten mit CCP-positiver Rheumatoider Arthritis): Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit n. Westergreen, der Krankheitsaktivität und der Funktionskapazität (DAS 28 und FFbH, s. Anhang), Erhebung eines orientierend-rheumatologischen Status und einer internistischen Anamnese
11. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der Studienteilnahme gegenüber dem erwarteten Nutzen für die Studienteilnehmer und zukünftig erkrankte Personen (Nutzen-Risiko-Abwägung)	Risiko der Untersuchung: vergleichbar mit routinemäßiger, ambulanter Augenuntersuchung; venöse Blutentnahme Nutzen für Studienteilnehmer: siehe a) u. b)
a. Voraussichtbarer therapeutischer Nutzen für die Studienteilnehmer (individueller Nutzen für den einzelnen Patienten)	komplette Stuserhebung nach ophthalmologischen und rheumatologischen Kriterien, Befund, Beratung; kostenfreies Glaukomscreening;
b. Voraussichtbarer medizinischer Nutzen für zukünftig erkrankte Personen (Gruppennutzen)	Risikoeinschätzung für okuläre und vaskuläre Komplikationen bei Patienten mit CCP-positiver RA; darauf aufbauend Implikationen zu sinnvollen Screeninguntersuchungen, Therapiemodifikationen
c. Risiken und Belastungen für die Studienteilnehmer (alle im Einzelnen auflisten)	Venöse Blutentnahme bei den Patienten mit Rheumatoider Arthritis zur Bestimmung des DAS28 (s. Anhang); Einsatz von Mydriatika erst nach Bestimmung des aktuellen Augeninnendruckes, zur Reduktion des Glaukomanfallrisikos
12. Maßnahmen zur Risikobeherrschung	Untersuchung in klinischem Setting (Untersuchungsräume der Abteilung für Augenheilkunde), sichergestellte, kontinuierliche Anwesenheit eines vollaprobieren Arztes in Weiterbildung Innere Medizin, sowie eines/r Facharztes/-ärztin für Augenheilkunde
13. Abbruchkriterien	Zurückziehen des Einverständnis, Hinweise für Kontraindikationen für die Untersuchungen (z.B. erhöhter Augeninnendruck)
14. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen	Ca. 20-30 geschlechtsunabhängig-gewählte Patienten im Alter von 18.-65. LJ vs. nach Alter und Geschlecht „gematchter“ Kontrollgruppe (insgesamt ca. 60 Probanden)
15. Statistische Planung und Angabe sowie biometrische Begründung der Fallzahl und <u>Unterschrift</u> des/der Statistikers/Statistikerin	Beschreibende Statistik: Median, Mittelwerte, Standardabweichung, Perzentilen, Spannweite. Teststatistik: Mann-Whitney-Test für quantitative, χ^2 -Test für qualitative Merkmale Stichprobenumfangsschätzung (bzgl. Analyse der relativen Gefäßdurchmesserreaktion, primäres Studienziel): bei Untersuchung eines als stetig-

	angenommenen Merkmals, einem Signifikanzniveau $\alpha=5\%$, einer Power $(1-\beta)=80\%$, sowie einem zu detektierenden Unterschied von min. 1 Standardabweichung (SD), ergibt sich eine Stichprobengröße von min. 18 zu untersuchenden Paaren
16. a. Darlegung und ggf. Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: Unterschriebene Einverständniserklärung der Probanden; Alter >18. und <65. LJ.; Patienten mit bekannter Rheumatoider Arthritis, nach den Klassifikations-Kriterien des „American College of Rheumatology“ (ACR 1987) für Rheumatoide Arthritis. Positiver Nachweis von CCP-Antikörpern i.S. (Auto-Antikörper gegen cyclische-citrulinierte Peptide, s. Anhang) Ausschlusskriterien: Vorliegen von vaskulären und okulären Komorbiditäten (bek. Arterielle Hypertonie, pAVK, Glaukom), Diabetes Mellitus, Epilepsie, COPD; Alter <18. und >65. LJ., erhöhter Augeninnendruck während der Untersuchung, Nicht-Vorliegen oder Zurückziehen des schriftlichen Einverständnis
b. Teilnehmerinformation (wer diese mündlich erteilt und Angabe, wie viel Zeit zwischen Aufklärung und Einwilligung verbleibt, ansonsten Verweis auf deren Inhalt als Anlage möglich)	Info-Brief und Einwilligungserklärung (s. Anhang); Aufklärung durch Studienärzte bei telefonischer Kontaktaufnahme zur Terminvereinbarung (i.d.R. >24h vor Untersuchung), sowie vor, während und nach den Untersuchungen.
c. Einwilligungserklärung (Verweis auf deren Inhalt als Anlage möglich)	s. Anhang
d. Ggf. Information und Einwilligung des gesetzlichen Vertreters (ggf. auch Beschreibung des Verfahrens zur Einrichtung einer gerichtlichen Betreuung)	Trifft nicht zu (Alter 18.-65. LJ.), nicht einwilligungsfähige Personen sind ausgeschlossen
17. Maßnahmen zur Gewinnung von Studienteilnehmern (Aushang ?, Zeitungsannoncen? Etc.)	Anschreiben an per Datenbankanalyse (Labor, Krankenhaus-Informationssystem) ausgewählte Patienten mit CCP-positiver Rheumatoider Arthritis; telefonische Kontaktaufnahme oder direkte Ansprache während eines Klinikaufenthaltes oder Ambulanztermins; Kontrollpersonen werden z.B. unter dem Klinik-Personal gesucht und direkt angesprochen
18. Ggf.: Grund für die Einbeziehung und Darlegung des therapeutischen Nutzen für Personen, die minderjährig und/oder nicht einwilligungsfähig sind.	Trifft nicht zu (s. 16d)
19. Beziehung zwischen Studienteilnehmer und Studienarzt/-ärztin (Ist der Studienarzt zugleich der behandelnde Arzt?)	Studienarzt ist für den gesamten Zeitraum der Studie nicht an der Betreuung der rheumatologischen Patienten auf der Station oder in der Ambulanz beteiligt
20. Ggf. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Studienarzt abhängiger Personen	Trifft nicht zu
21. Maßnahmen, die eine Feststellung zulassen, ob ein Studienteilnehmer an mehreren Studien zugleich oder vor Ablauf einer in der vorangegangenen Studie	Mündliche Befragung

festgelegten Frist teilnimmt.	
22. Ggf.: Honorierung bzw. Kostenerstattung der Studienteilnehmer (Höhe, wofür soll gezahlt werden ?)	Keine
23. Ggf.: Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der Studie	Unmittelbar nach Abschluss erfolgt ein medizinisches Beratungsangebot, sowie die Übermittlung der Untersuchungsergebnisse in schriftlicher Form („Befundbericht“, auch zur Weitergabe an ambulant betreuende (Fach-)Ärzte (s. Anhang)), routinemäßige Weiterbetreuung im Rahmen der rheumatologischen Fachambulanz, falls gewünscht
24. Ggf.: Versicherung der Studienteilnehmer (Versicherungsbestätigung und Versicherungsbedingungen, Versicherer, Versicherungsumfang, Versicherungsdauer)	Trifft nicht zu
25. Ggf.: Dokumentationsverfahren (Verweis auf CRF-Bögen möglich)	s. „Befundbericht“
26. Ggf.: Beschreibung, wie der Gesundheitszustand gesunder betroffener Personen dokumentiert werden soll	s. „Befundbericht“
27. Ggf.: Methoden, unerwünschte Ereignisse festzustellen, zu dokumentieren und mitzuteilen (wann, von wem und wie ??)	Dokumentation durch den Studienarzt auf dem „Befundbericht“, Weitergabe an den Studienleiter
28. Vorgehen zum Schutz der Geheimhaltung der gespeicherten Daten, Dokumente und ggf. Proben, Darlegung der Verschlüsselung der Daten von Studienteilnehmern (<i>bitte nicht Initialen und Geburtsdatum als Codierungsschema verwenden!</i>)	Erfassung der Patientendaten in abgeschlossenen Räumen und auf Passwort-geschützten Personal Computern; Weitergabe der Ergebnisse nur nach vollständiger Pseudonymisierung mittels Zahlencode (fortlaufende Nummer)
29. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes	Daten werden erst nach vollständiger Pseudonymisierung automatisiert verarbeitet. Zugang zu den personenbezogenen und personenbeziehbaren Daten haben nur Studienleiter und -ärzte
30. Namen und Anschriften der Einrichtungen, die als Studienzentrum oder Studienlabor in die Studie eingebunden sind, sowie der Studienleiter und die Studienärzte	Studienleiter: Prof. Dr. C. Erb, Abt. f. Augenheilkunde und Dr. A. Alten, Abteilung f. Rheumatologie der Schlosspark-Klinik, Heubnerweg 2, 14195 Berlin; Studienärzte: K. Göbel, Abt. f. Augenheilkunde und B. Schacher, Abteilung f. Rheumatologie der Schlosspark-Klinik, Heubnerweg 2, 14195 Berlin;
31. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher Studien	Klinik der Regelversorgung in privater Trägerschaft (Imperial Finanz AG) mit insgesamt 334 Betten, davon 25 in der Abt. f. Augenheilkunde und 32 in der Abt. f. Rheumatologie; regelmäßige Teilnahme an klinischen Arzneimittelprüfungen der Phasen 1-3

32. Vereinbarung über den Zugang des Prüfers/Hauptprüfers/Leiter der klinischen Prüfung, zu den Daten und den Grundsätzen über die Publikation	Daten-Dokumentation ist jederzeit einsehbar und wird nach Abschluss der Datenerhebung zur Verfügung gestellt
33. Angaben zur Finanzierung der Studie (wir weisen auf § 263 StGB hin)	Schlosspark-Klinik
a. Finanzierungsquelle (Name und Sitz)	Schlosspark-Klinik Heubnerweg 2 14195 Berlin
b. Höhe der kalkulierten Kosten pro Teilnehmer und insgesamt	1 Blutentnahme zur Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit n. Westergreen á ca. 0,5 €/Patient, Papier- und Druck-Kosten zum Erstellen der Befundberichte, ca. 30-50€ insgesamt
c. Höhe der Kostenerstattung pro Teilnehmer und insgesamt	Keine vorgesehen

Name und Unterschrift des/der Antragstellers:


 Professor Dr. med. Carl Erb

Beigefügte Anlagen:

- Teilnehmerinformation und -einwilligung mit Datenschutzerklärung
 - Dokumentationsbögen (CRF)
 - Fragebögen
 - Anschreiben und Aushang für die Rekrutierung von Studienteilnehmern
 - CD-ROM
- } auf CD-ROM
- **Publikationen zum Thema:**
 - E. Nagel, W. Vilser, I. Lanzl: Vergleich der Durchmesserreaktion retinaler Arterien und Venen auf Flickerlicht (Ophthalmologie 2005, Vol. 102:787-793)
 - F. Moritz, U. Wagner et al.: Kardiovaskuläre Manifestationen bei rheumatoider Arthritis (Zeitschrift f. Rheumatologie, Vol. 64, Nr. 4, 05/2005)
 - H. Schulze-Koops, B. Manger: Diagnostische und prognostische Bedeutung von Antikörpern gegen citrulinierete Peptide (Dtsch. Med. Wochenschrift 2006; Vol. 131:269-271)

Ich versichere hiermit, dass die in diesem Antrag gegebenen Informationen richtig sind. Ich bin der Auffassung, dass es möglich ist, die o.g. Studie in Übereinstimmung mit dem Protokoll, den nationalen Rechtsvorschriften durchzuführen.

Mir ist bekannt, dass ich gemäß §19 Berliner Datenschutzgesetz (BlnDSG) verpflichtet bin, für automatisierte Verarbeitungen personenbezogener und personenbeziehbarer Daten eine Datei- und Verfahrensbeschreibung zu erstellen und diese gemäß §19a dem behördlichen Datenschutzbeauftragten der Charité zur Verfügung stellen muss. Ich bin darüber informiert, dass wenn es sich um ein Verfahren handelt, mit dem Daten verarbeitet werden, die einem Berufsgeheimnis (z.B. ärztliche Schweigepflicht) unterliegen, ich gemäß §5 BlnDSG vor dem Einsatz dieses Verfahrens eine Vorabkontrolle durch den behördlichen Datenschutzbeauftragten der Charité veranlassen muss und ich das Verfahren erst bei positivem Prüfergebnis anwenden darf.

Name: Erb
Vorname: Carl
Adresse: Heubnerweg 2
Position: Studienleiter
Datum: 09.06.2007

Unterschrift:



Anhang XIII

Schreiben über das Votum der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin



Charité | 10117 Berlin

**Herrn Professor
Dr. med. Carl Erb**

Chefarzt der Abteilung Augenheilkunde
Schlosspark Klinik
Heubnerweg 2
14059 Berlin

Ethikkommission

**Ethikausschuss 4 am Campus Benjamin Franklin
Vorsitzender: Prof. Dr. Ralf Stahlmann**

Geschäftsführung: Katja Orzechowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030/450-517222
Fax: 030/450-517952
www.charite.de/ethikkommission

cc: ben.schacher@schlosspark-klinik.de

Datum: 06.07.07

Okuläre sinnesphysiologische und vaskuläre Untersuchungen bei CCP-positiver
Rheumatoider Arthritis (RA)
Antragsnummer: EA4/058/07
Vorgang per E-Mail vom 05.07.07

Sehr geehrter Herr Professor Erb,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang Ihres Schreibens von Herrn Dr. Schacher vom 05.07.07
mit folgenden Anlagen:

- geänderte Studienteilnehmer-Information und Einverständniserklärung für Probanden
- geänderte Studienteilnehmer-Information und Einverständniserklärung für Patienten

Die Auflagen laut Votum vom 02.07.07 sind somit erfüllt. Wir wünschen viel Erfolg bei der
Durchführung o.g. Studie.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Ralf Stahlmann
-Vorsitzender-

Dr. Matthias Huber
-Wissenschaftlicher Sekretär-



Charité | 10117 Berlin

Herrn Professor

Dr. med. Carl Erb

Chefarzt der Abteilung Augenheilkunde

Schlosspark Klinik

Heubnerweg 2

14059 Berlin

cc: ben.schachert@schlosspark-klinik.de

Ethikkommission

Ethikausschuss 4 am Campus Benjamin Franklin

Vorsitzender: Prof. Dr. Ralf Stahlmann

Geschäftsführung: Katja Orzechowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Tel.: 030/450-517222

Fax: 030/450-517952

www.charite.de/ethikkommission

Datum: 02.07.07

Okuläre sinnesphysiologische und vaskuläre Untersuchungen bei CCP-positiver Rheumatoider Arthritis (RA)

Antragsnummer: EA4/058/07

Sehr geehrter Herr Professor Erb,

die von Ihnen eingereichte o.g. Studie wurde durch den Ethikausschuss 4 der Ethikkommission auf der Sitzung am 27.06.07 beraten.

Die Ethikkommission stimmt dem o.g. Vorhaben unter Erteilung nachfolgender Auflagen zu:

- In der Patienteninformation sollte es als Überschrift der aufgezählten Untersuchungen lauten:
Die folgenden schmerzfreien und nicht invasiven Untersuchungen sind geplant.
- In das Kapitel zum Datenschutz in der Patienteninformation müssen Inhalte aufgenommen werden, wie auf der Website der Ethikkommission unter http://www.charite.de/ethikkommission/docs/Aufklaerung_nicht_AMG_nicht_MPG_%20Stu_die.pdf zu finden (Nennung der Verantwortlichen für die Verarbeitung der Daten, der Zweck der Verarbeitung der Daten, Verarbeitungsschritte, Empfänger der Daten, Einsichtnahmegewährung, Freiwilligkeit, Veröffentlichung von Daten bzw. Ergebnissen, Speicherfristen, Recht auf Auskunft und Berichtigung).
- In der Einwilligungserklärung sollte es lauten: Ich habe derzeit keine weiteren Fragen mehr.

Nach diesseitiger Bestätigung der Erfüllung vorstehender Auflagen kann das Votum erteilt und mit dem o.g. Vorhaben begonnen werden. Bitte reichen Sie hierzu 1 Exemplar der geänderten Unterlagen bei der Geschäftsstelle ein.

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Schumannstr. 20/21 | 10098 Berlin | Telefon +49 30 450-0 | www.charite.de
Bankinstitut | BLZ Bankleitzahl | Konto Kontonummer

Folgende Unterlagen wurden zur Begutachtung eingereicht:

- Anschreiben
- Antragstext vom 09.06.07
- Zusammenfassung der Studie
- Probanden-Information vom 21.05.07
- Anzeigentext
- Information zur Untersuchung
- Fragebögen
- Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Die Ethikkommission weist darauf hin, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsprojektes -vom Beratungsergebnis der Ethikkommission unabhängig- beim Leiter des Forschungsvorhabens und seinen Mitarbeitern verbleibt.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Ralf Stahlmann
-Vorsitzender-



Dr. Matthias Huber
-Wissenschaftlicher Sekretär-

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn PD. Dr. med. Carl Erb, Chefarzt der Abteilung für Augenheilkunde an der Schlosspark-Klinik Berlin, für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu können bedanken. Ohne seine Offenheit für das interdisziplinäre Thema und seine stete Hilfsbereitschaft bei allen Problemen und Fragen wäre diese Studie nicht möglich gewesen. Die durchgehend enge und kollegiale Zusammenarbeit und gute Betreuung hat maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. Rieke Alten, Chefärztin der Abteilung für Innere Medizin II (Rheumatologie) an der Schlosspark-Klinik Berlin, für die wertvollen Hinweise und Korrekturen.

Bedanken möchte ich mich besonders bei Frau Katja Göbel, Fachärztin für Augenheilkunde und Frau Melanie Heinke, Assistenzärztin in der Weiterbildung der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik Berlin, die die ophthalmologischen Untersuchungen mit der Spaltlampe, sowie die Pascal®- und RVA-Untersuchungen durchgeführt haben. Weiterer Dank gilt allen Ärzten und Mitarbeitern der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik Berlin für die Toleranz gegenüber den Unannehmlichkeiten durch die außerplanmäßigen Untersuchungen der Probanden.

Herrn Burghard Fröhlich, Abteilung für Information und Kommunikation der Schlosspark-Klinik Berlin und Frau Dr. med. Petra Gesierich, Medizinisch-diagnostische Institute Berlin, ist es zu verdanken, dass die Arbeit zügig begonnen werden konnte, indem sie aus den Datenbanken die Kandidaten für die Probandenrekrutierung ermittelten. Dank gilt weiterhin Frau Uta Buchmann, die durch ihre Öffentlichkeitsarbeit in der Schlosspark-Klinik dazu beigetragen hat, dass viele gesunde Kontrollpersonen für die Studie gewonnen werden konnten.

Allen Mitarbeitern der Abteilung für Innere Medizin II, insbesondere Herrn Dr. med. Stefan Bieneck, sowie dem Team in der Ambulanz der Schlosspark-Klinik möchte ich für die gute Zusammenarbeit danken.

Herrn PD Dr. rer. nat. Dr. med. W. Hopfenmüller, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Hochschulmedizin Berlin, bin ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten und die Auswahl geeigneter Testverfahren sehr dankbar.

Herzlich möchte ich mich auch bei A. Freund für die gute Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft bedanken.

Ganz besonders danke ich den Patienten und gesunden Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben und mir somit das Anfertigen dieser Arbeit ermöglichten.

Mein größtes Dankeschön möchte ich an meine Frau, meine Eltern und an meine beiden Geschwister richten, die mich während der Erstellung dieser Arbeit mit all ihrer Kraft unterstützt haben und ohne die diese Arbeit niemals hätte entstehen können.

Lebenslauf

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

Eidstattliche Erklärung

Ich, Ben Schacher, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „**Okuläre Mikrozirkulation und sinnesphysiologische Veränderungen bei Patienten mit CCP-positiver Rheumatoider Arthritis**“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 24. Juni 2008

Ben Schacher