

Aus den Abteilungen für Augenheilkunde und Rheumatologie der
Schlosspark-Klinik Berlin, akademisches Lehrkrankenhaus der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Okuläre sinnesphysiologische Veränderungen bei Hypertonikern
und bei Patienten mit CCP-positiver Rheumatoider Arthritis und
arterieller Hypertonie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Schlittgen

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.10.2013

Abstract

Einleitung: Bei okulären sinnesphysiologischen Untersuchungen wie der Perimetrie ist häufig nur unzureichend bekannt, wie sich internistische Grunderkrankungen auf die Befunde auswirken. Doch gerade bei Systemerkrankungen wie der arteriellen Hypertonie (aHT) und der Rheumatoiden Arthritis (RA) ist eine Einflussnahme auf die Sinnesphysiologie des Auges denkbar, da diese Erkrankungen funktionelle und morphologische Veränderungen an den Gefäßen vorantreiben. Mikrozirkulationsstörungen könnten eine Konsequenz darstellen, die letztlich zur Unterversorgung und somit zur Leistungsminderung der Netzhautzellen führt. Dies würde sich in perimetrisch messbaren Gesichtsfeldstörungen widerspiegeln.

Methodik: Es wurden drei Studiengruppen untersucht (1. Patienten mit aHT, 2. Patienten mit RA, Nachweis von Antikörpern gegen cyclisch citrullinierte Peptide (CCP) und aHT, 3. gesunde Kontrollprobanden). Alle Teilnehmer wurden augenärztlich untersucht (morphologischer Status, Visus, Refraktion, Augeninnendruck, Cup-Disk-Ratio). Mittels achromatischer und Blau/Gelb-Perimetrie (Octopus 300®-Perimeter, Haag-Streit, Schweiz) sowie Flimmerperimetrie (Pulsar®-Perimeter, Haag-Streit International) wurden die Gesichtsfelder ermittelt. Anhand der dynamischen Konturtonometrie (Pascal®, Swiss Microtechnology AG Port, Schweiz) wurde die okuläre Pulsamplitude gemessen. Der statistische Gruppenvergleich erfolgte bei Normverteilung mit dem paarweisen t-Test, ansonsten mit dem Wilcoxon-Test. Bei signifikanten Ergebnissen wurde analysiert, ob eine Korrelation mit den Blutdruckwerten und Parametern der RA-Aktivität besteht.

Ergebnisse: Es wurden 26 Hypertoniker, 20 RA-Patienten und 22 Kontrollprobanden untersucht. In der Blau/Gelb-Perimetrie konnten signifikant schlechtere Werte für zwei der drei Gesichtsfeldindices (Mittlere Empfindlichkeit = MS, Mittlerer Defekt = MD) bei den RA-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden ($\Delta MS -3,06$, $p = 0,00081$; $\Delta MD +2,56$, $p = 0,0034$) und Hypertonikern ($\Delta MS -2,32$, $p = 0,00678$; $\Delta MD +1,99$, $p = 0,0156$) festgestellt werden. Bei der achromatischen Perimetrie ergab der statistische Gruppenvergleich einen signifikanten Unterschied zwischen Rheuma- und Kontrollgruppe bezüglich der Verlustvarianz (LV) ($\Delta LV = +9,77$, $p = 0,0043$). Eine wesentliche Korrelation mit den Blutdruckwerten und RA-Aktivitäts-Parametern ließ sich nicht erkennen. Alle weiteren Ergebnisse erreichten kein statistisches Signifikanzniveau.

Schlussfolgerung: CCP-positive RA-Patienten mit aHT weisen in der Blau/Gelb-Perimetrie signifikant stärker ausgeprägte Gesichtsfeldstörungen auf als Hypertoniker und gesunde Probanden. In der achromatischen Perimetrie lassen sich signifikante Unterschiede nur zwischen RA-Patienten und

Kontrollprobanden nachweisen. Die aHT allein scheint keinen messbaren Effekt auf das Gesichtsfeld auszuüben.

Abstract

Background: The influence of arterial hypertension and rheumatoid arthritis (RA) on perimetric results has hardly been explored even though the idea that these diseases lead to a disorder of the visual field seems likely. Both diseases effect changes of structure and regulatory functioning of the vessels. This may result in disturbed microperfusion. Concerning the eye this could cause a reduced supply of retinal cells. In the end this would lead to an impairment of the visual field which can be seen in perimetric results.

Methods: Three study-groups were examined (1. patients with arterial hypertension, 2. patients with RA, hypertension and anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies, 3. healthy subjects). All participants underwent ophthalmological examinations (visual acuity, refraction, intraocular pressure, cup/disc-ratio, slit-lamp and fundus examination). The visual field was detected by achromatic and blue-on-yellow perimetry (Octopus 300®, Haag-Streit, Swiss) and flicker perimetry (Pulsar®, Haag-Streit International). The ocular pulse amplitude was measured with the dynamic contour tonometer (Pascal®, Swiss Microtechnology AG Port, Swiss). For statistical calculations t-test (normally distributed samples) and Wilcoxon-test (not normally distributed samples) were used. The results were analyzed regarding a possible correlation with blood pressure or parameters of the RA-activity.

Results: 26 patients with hypertension, 20 subjects with RA and 22 healthy study participants were examined. Significant differences could be found for mean sensivity (MS) and mean defect (MD) in blue-on-yellow perimetry comparing RA-patients with the healthy subjects ($\Delta MS -3,06$, $p = 0,00081$; $\Delta MD +2,56$, $p = 0,0034$) and with hypertensive patients ($\Delta MS -2,32$, $p = 0,00678$; $\Delta MD +1,99$, $p = 0,0156$). As for the achromatic perimetry there was a significant difference between patients with RA and healthy subjects regarding loss of variance (LV) ($\Delta LV = +9,77$, $p = 0,0043$). There were no other significant results. A correlation with blood pressure or RA-activity was not found.

Conclusions: Patients with CCP-positive rheumatoid arthritis and hypertension show significant impairments of the visual field in the blue-on-yellow perimetry in comparison to patients with hypertension and healthy subjects. The achromatic perimetry reveals a significant difference between RA-patients and healthy subjects. Hypertension by itself does not seem to provoke disorders of the field of vision.

Inhalt

1	Einleitung	1
2	Grundlagen.....	2
2.1	Arterielle Hypertonie	2
2.2	Rheumatoide Arthritis	8
2.3	Anatomie und Physiologie des Auges	17
2.4	Problem- und Zielstellung der Arbeit	23
3	Methodik	26
3.1	Versuchsplanung.....	26
3.2	Probandenrekrutierung.....	27
3.3	Versuchsablauf.....	28
3.4	Augenuntersuchungen.....	29
3.5	Rheumatologische Untersuchung	38
3.6	Statistische Auswertung	44
4	Ergebnisse	46
4.1	Biophysische Parameter, Alters- und Geschlechterverteilung.....	46
4.2	Charakteristika der Patientengruppen	48
4.3	Ophthalmologische Befunde.....	54
4.4	Perimetrische Untersuchung	55
4.5	Dynamische Konturtonometrie	64
5	Diskussion.....	67
5.1	Diskussion der Studienhypothese	67
5.2	Diskussion der Studienplanung.....	68
5.3	Diskussion der Untersuchungsergebnisse	71
5.4	Diskussion möglicher Einflussfaktoren	79
6	Zusammenfassung	82

7	Literaturverzeichnis	84
8	Abbildungsverzeichnis.....	95
8.1	Abbildungen.....	95
8.2	Tabellen.....	96
9	Abkürzungsverzeichnis.....	98
10	Danksagung	101
11	Lebenslauf.....	102
12	Eidesstattliche Erklärung	104

1 Einleitung

In der Medizin ist aufgrund des enormen Wissenszuwachses eine voranschreitende Spezialisierung zu beobachten. Um weiterhin eine möglichst umfassende Betreuung der Patienten zu gewährleisten, wächst gleichzeitig die Bedeutung der interdisziplinären Kooperation. Bei systemischen Erkrankungen, die sich auf viele Organsysteme auswirken, wird dies besonders gut deutlich. Hierzu zählen sowohl die arterielle Hypertonie (aHT) als auch die Rheumatoide Arthritis (RA). Eine fächerübergreifende Kommunikation ist hier von großer Relevanz, damit die Auswirkungen der Erkrankungen gänzlich erkannt und verstanden werden. Außerdem kann eine interdisziplinäre Forschung zu neuen Anwendungen der in den einzelnen Fächern gebräuchlichen Untersuchungsverfahren führen.

Durch den Einsatz von Untersuchungsmethoden der Augenheilkunde soll in der vorliegenden Studie versucht werden, bei Patienten, die eine aHT allein oder zusammen mit einer RA aufweisen, okuläre sinnesphysiologische Veränderungen nachzuweisen. Die aHT ist eine Volkskrankheit, die multiple Komplikationen hervorrufen kann. Die Atherosklerose ist eine davon. Auch die Gefäße des Auges können davon betroffen sein. In diesem Zusammenhang wäre eine Beeinflussung der okulären Perfusion im Rahmen atherosklerotischer Mikrozirkulationsstörungen denkbar. Patienten mit einer RA weisen in der Mehrzahl der Fälle einen Hypertonus als Begleiterkrankung auf. Bei der RA handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die möglicherweise mit einer akzelerierten Atherogenese und immunologisch bedingten Phänomenen an den Blutgefäßen einhergeht. Liegt eine Kombination aus RA und aHT vor, kann also von besonders ausgeprägten vaskulären Veränderungen ausgegangen werden. Auch hier wäre eine verminderte okuläre Durchblutung die logische Konsequenz. Die daraus entstehende Minderversorgung der Sehzellen würde wiederum eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit dieser Zellen nach sich ziehen.

Durch Untersuchungen des Gesichtsfeldes kann ein Teil des Funktionsverlustes der Sinneszellen des Auges festgestellt werden. Gegebenenfalls könnten hieraus sowohl Rückschlüsse auf den okulären als auch auf den systemischen Gefäßzustand gezogen werden. Von der Annahme ausgehend, dass sich nachweisliche morphologische Veränderungen erst später einstellen, können die funktionellen Untersuchungen des Sehsinnes einen Ansatz zur Frühdiagnostik vaskulärer Komorbidität darstellen.

2 Grundlagen

2.1 Arterielle Hypertonie

2.1.1 Definition, Klassifikation und Diagnose

Die World Health Organisation (WHO) definiert die arterielle Hypertonie (aHT) als systolischen Blutdruck höher als 140 mmHg und/oder diastolischen Blutdruck größer als 90 mmHg.¹ Eine detaillierte Einteilung der Blutdruckwerte zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Definitionen und Klassifikation der Blutdruckwerte (in mmHg) ²

Kategorie	Systolisch	Diastolisch
Optimal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Hoch Normal	130-139	85-89
Grad 1 Hypertonie (leicht)	140-159	90-99
Grad 2 Hypertonie (mittelschwer)	160-179	100-109
Grad 3 Hypertonie (schwer)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

Der individuelle Blutdruck weist eine große Schwankungsbreite auf. Daher kann die aHT erst nach multiplen Blutdruckmessungen diagnostiziert werden. Es müssen mindestens zwei Werte über 140/90 mmHg an zwei bis drei verschiedenen Tagen gemessen werden, um die Diagnose stellen zu können.³

2.1.2 Ätiologie und Epidemiologie

Hinsichtlich des Ursprungs der aHT lässt sich zwischen essenzieller und sekundärer Hypertonie unterscheiden. Letztere basiert auf einem konkreten medizinischen Grund, wie beispielsweise Nierenarterienstenose, primärer Hyperaldosteronismus, Aortenisthmusstenose oder Schlafapnoesyndrom. Die essentielle oder primäre Hypertonie ist mit ca. 95% die weitaus häufigere Form. Für sie gibt es keine alleinige Ursache. Vielmehr liegt eine multifaktorielle Pathogenese vor, wobei die Bedeutung der einzelnen Faktoren schwer zu quantifizieren ist. Als beeinflussbare Risikofaktoren gelten Stress, körperliche Inaktivität, Übergewicht und Ernährungsfaktoren wie ein übermäßiger Salz-, Kaffee- und Alkoholkonsum. Auch eine systemische Entzündung kann eine begünstigende Rolle spielen (2.2.9). Eine erhöhte Sympathikusaktivität und eine gesteigerte Effektivität des Noradrenalins können ebenfalls ätiologische Komponenten des erhöhten Blutdruckes sein. Während Androgenen eine Beteiligung an der Pathogenese der aHT nachgesagt wird, scheinen weibliche

Hormone eine protektive Wirkung auszuüben. So erklärt sich auch die deutlich geringere Prävalenz bei jüngeren Frauen, die sich nach der Menopause an die der Männer angleicht. Außerdem ist mit steigendem Alter ein vermehrtes Auftreten der Erkrankung nachweisbar.⁴ Einen entscheidenden Einfluss scheint die genetische Prädisposition zu besitzen. Es wird davon ausgegangen, dass die essentielle Hypertonie eine polygene Erkrankung darstellt, die zu 15-40% erblich bedingt ist.⁵

Die Prävalenz der aHT in der erwachsenen Bevölkerung liegt weltweit bei ca. 26%. In Deutschland findet sich mit 55% die höchste Anzahl von Hypertonikern in den westlichen Industrienationen. Die Häufigkeit ist stark vom Alter abhängig. So leiden weltweit 30- bis 39-Jährige nur in 12,6% (Frauen) bzw. 18,4% (Männer) an aHT, während im Alter von 50-59 Jahren 39% und von 60-69 Jahren ca. 50% einen erhöhten Blutdruck aufweisen.⁶

2.1.3 Klinik und Komplikationen

Der anfängliche Verlauf der aHT ist häufig symptomlos oder von unspezifischen Beschwerden geprägt. Es können beispielsweise morgendliche Kopfschmerzen, Nasenbluten oder Schwindel auftreten. Meist sind es jedoch Routinemessungen des Blutdruckes beim Arzt oder erst Komplikationen der Hypertonie, die zur Diagnose führen. Diese manifestieren sich insbesondere am Herzen, dem Gehirn, der Niere und dem Auge (letzteres wird gesondert besprochen). Die Folgeerkrankungen können nicht nur zu einer eingeschränkten Lebensqualität führen, sondern auch zu Frühinvalidität und Tod. Ursachen hierfür sind vor allen Dingen Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Nierenversagen.⁴

Als gemeinsamer Pathomechanismus liegt den Sekundärschäden häufig eine Atherosklerose zugrunde, deren Entstehung durch die aHT begünstigt wird. Heutzutage wird hinsichtlich der Pathogenese der Atherosklerose von der „response-to-injury“-Hypothese ausgegangen. Die Atherogenese basiert demnach auf einer endothelialen Dysfunktion und einem nachfolgenden chronifizierten Entzündungsprozess.^{7,8} Zu Beginn steht eine Schädigung der innersten Zellschicht der Gefäßwand, die beispielsweise durch einen Hypertonus entstehen kann, indem die normale laminäre Blutströmung in den Gefäßen bei der aHT in eine turbulente Blutströmung übergeht.^{4,9} Dadurch entsteht ein erheblicher Scherstress am Gefäßendothel. Der daraufhin einsetzende Entzündungsprozess wird insbesondere von den T-Lymphozyten und monozytären Makrophagen vorangetrieben.^{10,11} In seinem Verlauf sind auch Zytokine wie TNF- α , IL-1 und -6 involviert.^{12,13} Das Resultat des Prozesses sind die charakteristischen atherosklerotischen Plaques.

Auch die koronare Herzerkrankung (KHK) als typische Folgeerkrankung der aHT am Herzen entwickelt sich auf der Grundlage der Atherosklerose. Die KHK umfasst die chronische ischämische

Herzkrankheit und den akuten Myokardinfarkt. Zu weiteren kardialen Komplikationen des Hypertonus zählen die Herzinsuffizienz, die linksventrikuläre Hypertrophie und das Vorhofflimmern.⁴ Im Jahr 2009 stellte die KHK mit insgesamt 15,2% die häufigste Todesursache in Deutschland dar, während die Herzinsuffizienz an dritter Stelle rangierte (5,7%).¹⁴ Am Gehirn kann ein erhöhter Blutdruck die Entstehung eines Schlaganfalls und einer Demenz beeinflussen.⁴ Die Mortalität nach einem zerebralen Insult ist hoch und an fünfter Stelle der Todesursachenstatistik zu finden.¹⁴ Die typische Erkrankung der Niere in Folge eines langfristig bestehenden Hochdruckes ist die Nephroangioklerose. Sie bedingt eine eingeschränkte Nierenfunktion unterschiedlichen Ausmaßes.⁴

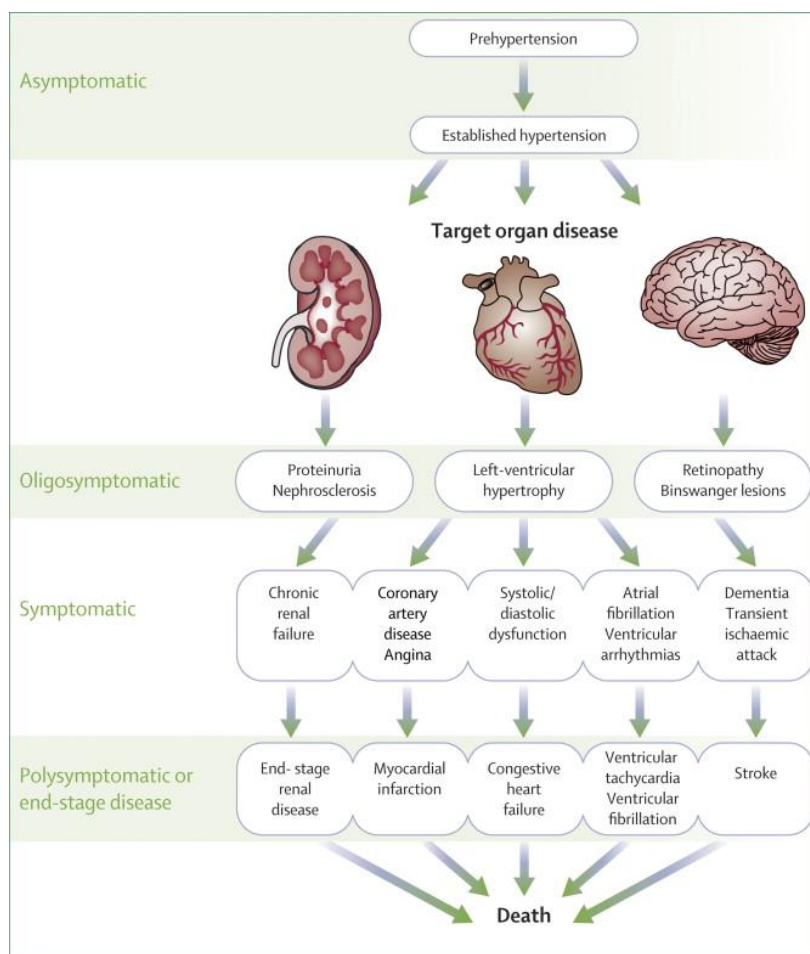


Abbildung 1: Symptome und Verlauf der aHT und ihrer Folgeerkrankungen¹⁵

2.1.4 Auswirkungen der arteriellen Hypertonie auf das Auge

Die im Rahmen einer aHT entstehenden Veränderungen der Netzhaut(Retina)-Gefäße und die damit einhergehende Folgeerscheinungen der Retina werden unter dem Begriff „hypertensive Retinopathie“ subsummiert. Dabei durchlaufen die retinalen Gefäße verschiedene Stadien. Ihre initiale

Antwort auf einen erhöhten Blutdruck besteht in einer Engstellung als Folge der Autoregulation (Autoregulation = Mechanismus, der durch Anpassung des Durchmessers der retinalen Gefäße den okulären Perfusionsdruck unabhängig vom systemischen arteriellen Blutdruck im Normbereich hält). In der Folgezeit entwickeln sich sklerotische Umbauvorgänge, wie beispielsweise die Verdickung der Intima, die Hyperplasie der Media und die hyaline Degeneration. Klinisch manifestiert sich dies in einer farblichen Veränderung der Reflexstreifen (Kupfer- und Silberdrahtarterien). Außerdem lässt sich das sog. „Kreuzungszeichen“ nachweisen, das eine scheinbare Verengung der Venen an den Kreuzungsstellen mit Arterien beschreibt (Abbildung 2A). Bei persistierender Hypertonie versagt im nächsten Schritt die Autoregulation der Gefäße, wodurch es zur Gefäßdilatation und letztlich zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke kommt. Dies führt zu Blutungen in der Retina, zum Austritt von Lipiden und zur Entstehung ischämischer Nervenfaserninfarkte, deren morphologisches Korrelat als „Cotton-Wool-Herd“ bezeichnet wird. Eine Schwellung des Sehnervs an seiner Austrittsstelle (Papillenödem) entwickelt sich bei sehr hohen Blutdruckwerten, erhöhtem intrakraniellen Druck und einhergehender Ischämie des Sehnervs (Abbildung 2B).¹⁶ Neben der direkten Wirkung des erhöhten Blutdruckes und der einhergehenden Atherosklerose scheinen weitere Mechanismen, wie Entzündung, endotheliale Dysfunktion und Angiogenese, eine Rolle in der Entstehung der hypertensiven Retinopathie zu spielen.^{17,18}

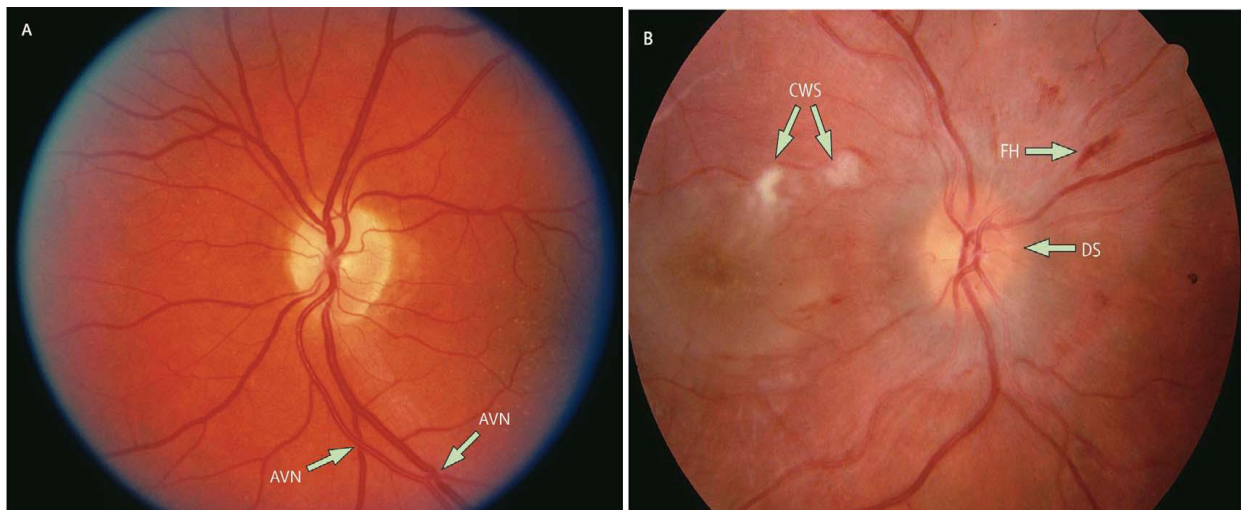


Abbildung 2: A) Fundusveränderungen bei milder hypertensiver Retinopathie. AVN = arteriovenous nipping = arteriovenöse Einkerbung (Kreuzungszeichen). B) Zeichen einer schweren hypertensiven Retinopathie. CWS=Cotton Wool Spot, FH = flame-shaped retina haemorrhage = retinale Blutung, DS = swelling of the optic disc = Schwellung der Papille ¹⁶

Zusätzlich zur Retina und dem Nervus opticus kann auch die Choroidea (Aderhaut) durch die aHT beeinflusst werden. Die Veränderungen dieser drei Strukturen werden zusammen als „hypertensive Fundusveränderung“ bezeichnet. Sie können in vier Stadien nach der Klassifikation von Keith,

Wagener und Barker eingeteilt werden, wobei ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hypertonie und dem Grad der Veränderung besteht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klassifikation der hypertensiven Fundusveränderungen nach Keith, Wagener, Barker und die typischerweise einhergehende Symptomatik der Hypertonie ¹⁹

Grad	Charakteristika der Fundusveränderung	Charakteristika der Hypertonie
I	<ul style="list-style-type: none"> geringe Verengung retinaler Arterien Retinagefäße leicht geschlängelt 	<ul style="list-style-type: none"> milde Hypertonie keine Sekundärschäden
II	<ul style="list-style-type: none"> mäßiggradige generalisierte/fokale Verengung der retinalen Arterien Kreuzungszeichen, Kupferdrahtarterien 	<ul style="list-style-type: none"> mäßiggradige Hypertonie wenige Symptome
III	<ul style="list-style-type: none"> mäßiggradige generalisierte/fokale Verengung der retinalen Arterien Cotton-Wool-Herde, Blutungen beginnende verwaschene Papillengrenze 	<ul style="list-style-type: none"> mäßiggradige Hypertonie wenige Symptome; kardiale, zerebrale oder renale Funktion milde beeinträchtigt
IV	<ul style="list-style-type: none"> schwere generalisierte/fokale Verengung der retinalen Arterien Cotton-Wool-Herde, Blutungen, Papillenödem verwaschene Papillengrenze, Verschluss choroidaler Gefäße 	<ul style="list-style-type: none"> schwere Hypertonie viele Symptome, kardiale, zerebrale oder renale Funktion deutlich beeinträchtigt

Die Einteilung nach Neubauer berücksichtigt zusätzlich zu den hypertensiven auch die atherosklerotische Veränderungen der Gefäße, wie beispielsweise die zunehmenden Lichtreflexe der sklerotisch modifizierten Arterien (Tabelle 3).

Tabelle 3: hypertensive und atherosklerotische Gefäßänderungen nach Neubauer ²⁰

Grad \ Struktur	I	II	III	IV
Papille	normal	normal	häufig unscharfe Begrenzung	Ödem
Arteriolen	normal bis diskrete Verengung	zunehmende Lichtreflexe und Verengungen	moderat bis stark ausgeprägte Verengung, irreguläre Lichtreflexe	Wie bei Grad III
Kapillaren	auf der Papille sichtbar	peripapillärer schlängelnder Verlauf	erweitert	
Venen	zunehmende Vergrößerung			
Venolen	zunehmende Tortuositas (= auffallende Schlängelung)			
Parenchym	normal	leichte Hämorrhagien, evtl. Cotton-Wool-Herde	fokale und gruppierte Hämorrhagien, Cotton-Wool-Herde, harte Exsudate	

Als Folge dieser Gefäßveränderungen entwickelt sich eine Perfusionsstörung des Auges. So zeigt sich beispielsweise in der Fluoreszenzangiographie eine verminderte kapilläre Blutflussgeschwindigkeit bei Patienten mit aHT.²¹ Auch in den extraokulären Gefäßen lassen sich mittels Farbduplex-

Sonographie eine reduzierte Geschwindigkeit des Blutflusses und ein erhöhter Gefäßwiderstand nachweisen.²²

Klinisch verläuft die hypertensive Retinopathie meist symptomarm. Im fortgeschrittenen Stadium können Sehstörungen, Visusverschlechterung und in seltenen Fällen auch ein subakuter Sehverlust auftreten. Für diese Symptome ist der Ort der Schädigung und nicht der Schweregrad der Fundusveränderung ausschlaggebend.⁴

2.1.5 Therapie der arteriellen Hypertonie

Bei der Wahl der Therapieform ist die Berücksichtigung des allgemeinen Risikoprofils des Patienten wichtig. In Abhängigkeit von der Höhe des Blutdruckes und von der Anzahl weiterer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Rauchen, Dyslipidämie, abdominelle Adipositas, Diabetes) erfolgt die Entscheidung für oder gegen den Beginn einer antihypertensiven Therapie. Patienten mit einer Hypertonie Grad 1 und 2 ohne bzw. mit maximal zwei Risikofaktoren können zunächst versuchen, allein mit einer Lebensstiländerung eine Reduktion der Blutdruckwerte zu erreichen. Hierzu zählen vermehrte körperliche Bewegung, Gewichtsreduktion, Beendigung des Rauchens, Verminderung des Alkoholkonsums und Ernährungsumstellung (wenig Kochsalz, wenig tierische und gesättigte Fette, viel Obst und Gemüse). Erzielen diese Verhaltensmaßnahmen nach einigen Wochen nicht den gewünschten Erfolg bzw. weist der Patient eine hohe Risikokonstellation oder eine Hypertonie Grad 3 auf, so werden zusätzlich Medikamente verabreicht. Generell werden mit der Therapie Blutdruckwerte unter $<140/90$ mmHg angestrebt. Bei Patienten mit einem hohen oder sehr hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt $<130/80$ mmHg als Zielwert.³

Zu den fünf wesentlichen Wirkstoffklassen der Antihypertoniker gehören Diuretika, Calcium-Antagonisten, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblocker und β -Blocker. Sie alle sind nachweislich in der Lage den Blutdruck zu senken. Sie können als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden. Bei der Entscheidung für eine geeignete Therapieform kann das Schema in Abbildung 3 berücksichtigt werden.³

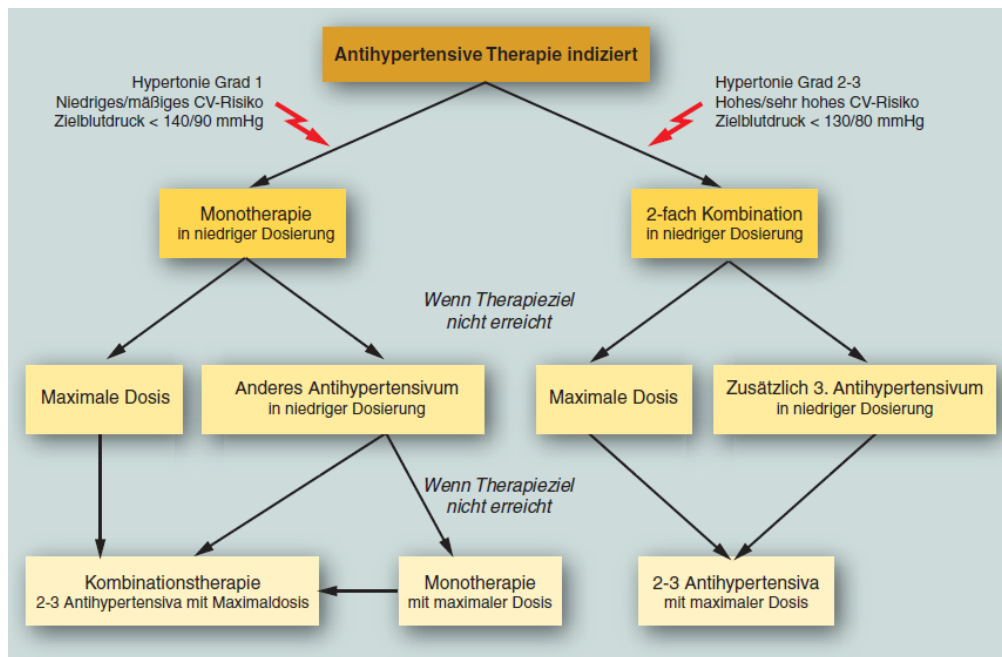


Abbildung 3: medikamentöses Therapie-Schema der aHT²³, CV=kardiovaskulär

2.2 Rheumatoide Arthritis

2.2.1 Charakteristika und Epidemiologie

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche systemische Autoimmunerkrankung, die charakteristischerweise symmetrisch die Gelenke, Sehnenscheiden und Schleimbeutel befällt. Typischerweise beginnt die Erkrankung an den kleinen Gelenken der Finger. Im Verlauf kann es zur progredienten Gelenkdestruktion kommen, die in einer Invalidität mündet. Fakultativ kann es zur sogenannten „extraartikulären Organmanifestation“ und zur Produktion von Autoantikörpern kommen.²⁴

Die Prävalenz der RA liegt in den Industrieländern bei ca. 0,5-1%²⁵, wobei Frauen rund dreimal häufiger betroffen sind. Typischerweise tritt die Erkrankung im 5.-7. Lebensjahrzehnt auf.²⁶ Die Mortalität ist um einen Faktor von 1,28 bis 2,98 höher als bei einer gesunden Vergleichspopulation.²⁵

2.2.2 Ätiologie

Die Ursache der Rheumatoiden Arthritis ist weitgehend ungeklärt. Es werden bisher unbekannt, möglicherweise infektiöse Faktoren angenommen, die bei genetisch disponierten Personen die Autoimmunerkrankung induzieren. Andere Umweltfaktoren, wie z.B. das Zigarettenrauchen, beeinflussen ebenfalls die Entstehung und den Verlauf.²⁴

Die Erbllichkeit der RA liegt bei ca. 60%.^{27,28} Bisher konnte den HLA-Genen (humanen Lymphozytenantigene) eine entscheidende Rolle nachgewiesen werden.²⁹ So zeigen HLA-DRB1 Allele, die das „shared epitope“ (= bestimmte Sequenz von fünf Aminosäuren im HLA-Molekül) kodieren, eine starke Assoziation mit der RA-Manifestation.^{30,31} Besonders gut bekannt und untersucht sind hierbei Allele der HLA-DRB1*01 (DR1) und -*04 (DR4) Gruppe.³² Weiteren 20-30 Genloci konnte ein Zusammenhang mit der RA nachgewiesen werden. Deren Einfluss auf die Erkrankung ist im Vergleich zu den HLA-Loci jedoch deutlich geringer ausgeprägt.^{33,34}

Ein modifizierender Einfluss von Hormonen auf den Krankheitsbeginn und Verlauf der RA lässt sich allein aufgrund der erhöhten Prävalenz beim weiblichen Geschlecht vermuten. Außerdem wurde nachgewiesen, dass es während der Schwangerschaft zu spontanen Remissionen kommen kann.³⁵ Zusätzlich ist eine niedrigere Inzidenz bei Frauen zu verzeichnen, die orale Kontrazeptiva eingenommen haben. In der Stillperiode ist die Inzidenz hingegen erhöht.³⁶

Hinsichtlich negativer Umwelteinflüsse bzw. Lebensstilfaktoren ist an erster Stelle das Rauchen zu nennen.^{37,38} Auch der Adipositas (BMI > 30 kg/m²) konnte eine Assoziation mit der Entwicklung einer RA nachgewiesen werden.³⁸

2.2.3 Pathophysiologie

Das wesentliche Element in der Pathophysiologie der Rheumatoiden Arthritis ist die chronische Synovialitis, also eine Entzündung der Gelenkinnenhaut (Synovialis), die letztlich auch Knorpel- und Knochenstrukturen angreift und so zur Gelenkdestruktion und zum Funktionsverlust führt.³⁹ Die Wege, die zur Synovialitis hinführen, sind im Einzelnen nicht vollständig aufgeklärt. Hier sollen kurz die bis dato bekannten entscheidenden Mechanismen beschrieben werden.

Den CD4+-T-Helferzellen wird eine zentrale Rolle zugeschrieben. Durch noch unbekannt, von MHC-Klasse-II-Molekülen präsentierte Antigene werden sie aktiviert und stimulieren nun ihrerseits Monozyten, Makrophagen und synoviale Fibroblasten. Dieser Prozess führt zur vermehrten Produktion von Zytokinen. Hierbei sind vorwiegend Interleukin-1, -6 und der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) von Bedeutung, die die Inflammation in den Gelenken unterhalten und vorantreiben.^{40,41} Außerdem kommt es zur Sekretion von Matrix-Metalloproteinasen.⁴¹ Zusammen mit einer Osteoklasten-Aktivierung führt dies zum Knochenabbau. Eine weitere Funktion der aktivierten CD4+-T-Zellen ist die Stimulation von B-Lymphozyten zur Produktion von Immunglobulinen, wie z. B. dem Rheumafaktor und der CCP-(cyclische citrullinierte Peptide) Antikörper.³⁹

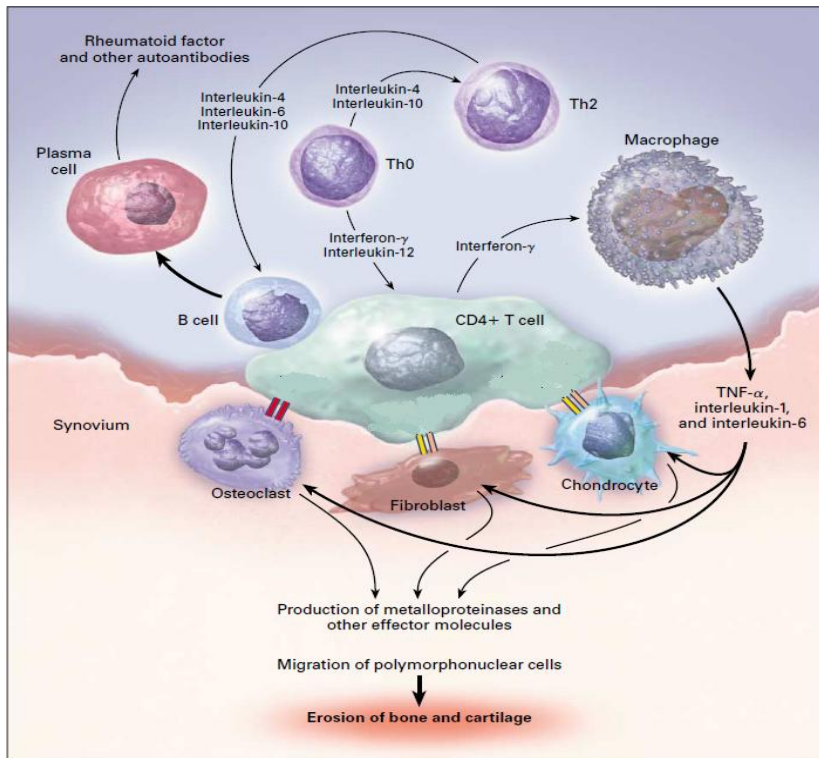


Abbildung 4: schematische Darstellung der an der Synovialitis beteiligten Zytokine und Abwehrzellen ⁴¹

Einen entscheidenden Part übernehmen außerdem die Zellen der Gelenkinnenhaut. Diese werden unterteilt in Fibroblasten- und Makrophagen-ähnliche Synoviozyten. Sie zeigen ein anomales Verhalten bei Patienten mit RA. ³⁹ So wurde in experimentellen Studien nachgewiesen, dass sie in das Knorpelgewebe eindringen und somit zur Gelenkdestruktion beitragen. ⁴² Auch Plasmazellen sind an dem Prozess beteiligt. Zusammen bilden sie den sogenannten „Pannus“, ein entzündliches Gewebe, welches sich aus der Synovialis ableitet und für das tumoröse Einwachsen in den Knorpel bekannt ist. ⁴¹

2.2.4 Klinisches Bild

Charakteristisch für die RA ist die Polyarthrit, die sich durch Gelenkschmerzen und -schwellungen bemerkbar macht und Ausdruck der Synovialitis ist. Es lässt sich meist ein symmetrisches Befallsmuster erkennen, wobei insbesondere die Fingergrund- und Mittelgelenke (MCP = Metacarpophalangeal-Gelenke; PIP = proximale Interphalangeal-Gelenke) betroffen sind (siehe Abbildung 5). Kennzeichnend ist auch eine morgendliche Steifigkeit („Morgensteifigkeit“) der betroffenen Gelenke, die länger als 60 Minuten anhält. ²⁴



Abbildung 5: Typischer Inspektionsbefund bei RA-Patienten: Schwellung der Metacarpophalangealgelenke (MCP) und proximalen Interphalangealgelenke (PIP)⁴³

Vor der Manifestation der klassischen Gelenkbefunde treten häufig Symptome wie Abgeschlagenheit, nächtliches Schwitzen und eventuell Fieber auf. Die Frühdiagnostik wird durch die Unspezifität dieser Krankheitserscheinungen sowie durch uncharakteristische Gelenkbefallsmuster erschwert.²⁴

Sind von der RA-Erkrankung andere Gewebe als die Synovialis betroffen, wird von extraartikulärer Organmanifestation (EAM) gesprochen. Die Rheumaknoten stellen mit einer Rate von bis zu 30% die häufigste EAM dar. Auch das sekundäre Sjögren Syndrom (10%), dessen Symptome ein trockener Mund und trockene Augen sind, pulmonale Manifestationen (5%) wie die interstitielle Lungenerkrankung sowie das Raynaud Phänomen (10%) sind relativ oft zu beobachten.⁴⁴ Weitere EAMs sind die Serositiden (Pleuritis, Perikarditis) und die Vaskulitis, die in Autopsien und mit entsprechenden sensiblen Verfahren in 20-50% nachweisbar sind, jedoch deutlich seltener klinisch manifest werden (z.B. Vaskulitis in 3%).^{44,45}

Als Ursache vieler EAMs und der Allgemeinsymptome in der Frühphase der Erkrankung wird eine klinisch inapparente Vaskulitis vermutet.⁴⁶ So wird ein Zusammenhang zwischen Rheumaknoten, Raynaud-Phänomen, Synovialitis und vaskulitischen Veränderungen angenommen.^{47,48} Auch die erhöhte Inzidenz der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit RA (siehe 2.2.9) könnte zumindest teilweise auf die entzündlichen Prozesse an den Gefäßen zurückzuführen sein.⁴⁶ Ob die generalisierte Vaskulitis als Teilursache von oder aber als Reaktion auf erhöhte Spiegel inflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-1 und -6 verstanden werden kann, ist noch nicht geklärt.

Die EAMs spielen eine wesentliche Rolle für den Verlauf und die Schwere der Erkrankung. Sie sind mit einem ausgeprägteren Gelenkbefall, einer stärkeren Funktionseinschränkung und einer höheren Mortalität assoziiert.⁴⁴

2.2.5 Augenbeteiligung bei Rheumatoider Arthritis

Die okuläre Manifestation der RA gehört ebenfalls zu den EAMs. Eine Augenbeteiligung tritt bei ca. 25% der RA-Patienten auf. Dabei sind die Keratoconjunctivitis sicca, Keratitis, Episkleritis und Skleritis als wesentliche und häufigste Vertreter zu nennen. Deutlich seltener sind retinale Vaskulitiden und Iridozyklitiden zu finden.⁴⁹

Die häufigste okuläre Manifestation ist die Keratoconjunctivitis sicca. Sie hat ihren Ursprung in einer chronischen Entzündung der Tränendrüse im Rahmen eines sekundären Sjögren-Syndroms. Durch eine verringerte Tränensekretion kommt es zur Austrocknung der Augen. Dies löst wiederum Brennen, Jucken, Rötung und Fremdkörpergefühl aus. Aufgrund der chronischen Trockenheit können charakteristische Querfalten auf der Bindehaut entstehen, die sogenannten „lidkantenparallelen konjunktivalen Falten“ (LIPCOF). Auch sekundäre Infektionen sind dadurch begünstigt.⁵⁰

Die Hornhaut (Kornea) kann in Form einer peripheren ulzerativen Keratitis (PUK) betroffen sein. Die Symptomatik reicht dabei von milden Verläufen bis zu schmerzhaften nekrotisierenden Ulzerationen. Die wichtigste Komplikation ist hierbei eine korneale Ausdünnung, die bis hin zur Perforation führen kann. Pathogenetisch liegt eine durch Immunkomplexe ausgelöste Einwanderung von inflammatorischen Zellen in die Kornea zugrunde.⁴⁹ In Folge werden Proteasen freigesetzt, die zur Destruktion der Kornea führen.⁵¹ Außerdem ist eine Hochregulation von proinflammatorischen Zytokinen zu beobachten, die diesen Prozess unterhält und insbesondere von den Keratozyten ausgeht.⁵²

Die Episkleritis stellt ein seltenes Problem für Patienten mit RA dar, da sie nur in ca. 0,17% der Fälle auftritt.⁵³ Die typischen Symptome sind entzündliche Veränderungen im Lidspaltenbereich, die häufig rezidivieren. Klinisch wird die Episkleritis in noduläre und diffuse Formen differenziert. Die Verläufe sind neben dem auffälligen äußeren Befund meist komplikationslos und ohne funktionelle Beeinträchtigung.⁴⁹

Die Prävalenz der Skleritis (Entzündung der Lederhaut) bei RA-Patienten liegt zwischen 0,6- 6,3% und ist als gravierende EAM anzusehen.^{53,54} Es lässt sich eine Differenzierung in eine anteriore (90%) und eine posteriore (10%) Manifestation vornehmen. Der Verlauf kann sich nicht-nekrotisierend oder in selteneren Fällen nekrotisierend darstellen. Die nicht-nekrotisierende Skleritis kann nodulär oder diffus auftreten. Beide Formen lösen bei der vorderen Skleritis meist starke Schmerzen, eine livide Färbung der Sklera und tiefe Gefäßinjektion aus. Die nekrotisierende Skleritis ist die schwerwiegendere Form, die jedoch häufig keine Schmerzsymptomatik aufweist. Ein Fortschreiten bis hin zur Einschmelzung und Perforation wird daher oft zu spät bemerkt. Bei der posterioren Skleritis stehen Visusminderung und Schmerzen im Vordergrund. Sie kann ebenfalls schwere Aus-

wirkungen haben. Die Skleritis löst bei RA-Patienten häufiger eine begleitende Entzündung der Hornhaut (Keratitis) aus.⁴⁹

2.2.6 Diagnosestellung

Die klassischen diagnostischen Kriterien wurden 1987 vom American College of Rheumatology (ACR) festgelegt.⁵⁵ Es müssen vier von sieben Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose Rheumatoide Arthritis stellen zu können (Tabelle 4).

Tabelle 4: ACR 1987 Kriterien⁵⁵

1.	Morgensteifigkeit der Gelenke von mindesten 1 Stunde; > 6 Wochen
2.	Arthritis von 3 oder mehr Gelenkbereichen; > 6 Wochen
3.	Arthritis der Hand- oder Fingergelenke; > 6 Wochen
4.	Symmetrische Arthritis; > 6 Wochen
5.	Rheumaknoten
6.	Nachweis von Rheumafaktoren im Serum
7.	Typische Röntgenveränderungen der Hände

Der Nachteil dieser Diagnosekriterien ist ihre geringe Sensitivität und Spezifität für frühe RA-Formen.⁵⁶ So werden Patienten im Anfangsstadium häufig nicht identifiziert und erhalten keine Therapie. Um diesen Mangel zu beheben, wurden 2010 neue diagnostische Kriterien seitens des ACR und der EULAR (European League Against Rheumatism) aufgestellt.⁵⁷

2.2.7 Laboruntersuchungen

Für die Bestimmung der aktuellen Krankheitsaktivität werden serologische Entzündungszeichen herangezogen. So ist ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und Ferritin, eine gesteigerte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie erniedrigtes Serumeisen als Ausdruck einer stärkeren Aktivität der RA-Erkrankung zu werten. Eine Thrombozytose und eine normochrome Entzündungsanämie können ebenfalls bestehen. Der Nachteil dieser Laborwerte ist ihre Unspezifität.²⁴

Ist das Ziel der Laboruntersuchung die Diagnose RA zu sichern, müssen also andere Werte herangezogen werden. Der Rheumafaktor (RF) ist dabei mit einer Sensitivität von ca. 69% und Spezifität von 85% ein geeigneter Parameter.⁵⁸ Ist ein erhöhter Titer nachweisbar, so wird von „seropositiver“ RA gesprochen. Es handelt sich beim RF um Autoantikörper (Immunglobuline, Ig), die sich gegen Antigene des Fc-Fragments von IgG richten. Rheumafaktoren der Klasse M (IgM) weisen die höchste Spezifität auf. Ein positiver RF-Nachweis kann jedoch auch bei einigen Gesunden und bei Patienten mit chronischen Infektionskrankheiten vorliegen.⁵⁸

Einen deutlichen diagnostischen Fortschritt stellen daher Testmethoden zum Nachweis von Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) dar, da sie im Vergleich zum RF eine noch höhere Spezifität (95%) bei ähnlich guter Sensitivität (67%) aufweisen.⁵⁸ Die Citrullinierung von Proteinen (Umwandlung der Aminosäure Arginin in Citrullin) ist als physiologischer Prozess bei Inflammationsreaktionen zu finden. Rheuma-Patienten können eine persistierende Immunreaktion gegen derartige citrullinierte Proteine entwickeln.⁵⁹ Die dabei entstehenden ACPAs werden mittels ELISA-Tests nachgewiesen, die mit cyclischen citrullinierten Peptiden (CCP) arbeiten. Daher werden die ACPAs auch anti-CCP-Antikörper (anti-CCP-AK) genannt.⁴³ Insbesondere bei Patienten ohne RF-Nachweis und für die Frühdiagnose haben sie eine große Bedeutung. So weisen die anti-CCP-AK im Vergleich zu anderen serologischen Markern den höchsten positiven prädiktiven Wert hinsichtlich der Entwicklung einer RA auf.⁶⁰

Die Rolle der anti-CCP-AK hinsichtlich Pathogenese, Verlauf und Prognose der RA ist nicht vollständig aufgeklärt. Eine Assoziation mit aggressiveren Verläufen und einer schlechteren Prognose scheint jedoch zu bestehen. So ist der Nachweis von anti-CCP-AK ein deutlich stärkerer Prognosefaktor für die Entwicklung radiologischer Erosionen als der RF.⁵⁸ Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass die HLA-DRB1 Allele, die das „shared epitope“ kodieren, mit der CCP-positiven RA assoziiert sind.⁶¹ Bezüglich der Induktion der RA-Erkrankung lässt sich aufgrund von Tierversuchen ebenfalls eine entscheidende Funktion der ACPAs vermuten.^{62,63} Welche konkrete Bedeutung sie für die Pathogenese beim Menschen haben, ist noch zu klären.

2.2.8 Therapie

Als rein symptomatische Therapie werden die nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) eingesetzt. Aufgrund ihres schnellen Wirkbeginns können initial orale Glukokortikoide zur Immunsuppression und längerfristig bei hochaktivem Verlauf als „low-dose“-Steroidtherapie verordnet werden. Der wesentliche Bestandteil der heutigen RA-Therapie sind die „Basistherapeutika“, auch „Disease Modifying Antirheumatic Drugs“ (DMARDs) genannt. Der wichtigste Vertreter ist Methotrexat. Alternativen stellen Sulfasalazin, Leflunomid, Chloroquin, Ciclosporin, Azathioprin und Goldpräparate dar.⁶⁴

Durch die Einführung der gentechnisch hergestellten „Biologicals“ konnte das Spektrum der Therapieoptionen seit 2000 entscheidend erweitert werden. Sie unterbrechen die Signaltransduktionskaskade, die die Erkrankung bedingt und unterhält (siehe 2.2.3), an unterschiedlichen Stellen. Über die Hemmung des Tumornekrosefaktor- α wirken beispielsweise Infliximab, Adalimumab (Anti-TNF- α -Antikörper) und Etanercept (rekombinantes TNF-Rezeptor-Fusionsprotein). Weitere An-

griffspunkte sind IL-1 (Anakinra), IL-6 (Tocilizumab) und das Oberflächenmolekül CD20 auf B-Zellen (Rituximab). Abatacept hemmt die T-Zellproliferation. Für diese Medikamente liegen bereits Daten aus der Routineanwendung vor. Weitere befinden sich in unterschiedlichen Stadien der klinischen Erprobung.⁶⁴

2.2.9 Einfluss der Rheumatoiden Arthritis auf das Gefäßsystem

Patienten mit einer RA besitzen eine reduzierte Lebenserwartung. Zum Großteil ist dies auf ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen.⁶⁵⁻⁶⁷ Dieser Umstand lässt sich nicht allein durch ein vermehrtes und kumulatives Auftreten der klassischen Risikofaktoren wie Rauchen, Dyslipidämie, Adipositas etc. erklären.⁶⁸

Zwar besteht seit langem die Vermutung, dass eine generalisierte inapparente Vaskulitis (vergleiche 2.2.4) ein Grund für die häufigen kardiovaskulären Erkrankungen ist, ein eindeutiger Zusammenhang konnte jedoch noch nicht bewiesen werden.

Gleiches trifft für das Konzept der akzelerierten Atherogenese zu, das von einer beschleunigten und früher einsetzenden Entstehung der Atherosklerose bei RA ausgeht. Eine wesentliche Rolle wird dabei der Entzündung zugeschrieben. Bei der Pathogenese der Atherosklerose und der RA sind entzündliche Mechanismen beteiligt und könnten somit ein Bindeglied zwischen den beiden Erkrankungen darstellen. Es wird vermutet, dass Zytokine und andere Mediatoren, die im Rahmen der RA in den entzündeten Gelenken produziert werden, über eine systemische Ausbreitung zu strukturellen atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße führen.⁶⁹ So ist bekannt, dass CD4+-T-Zellen, CRP, TNF- α und IL-6 sowohl für die Atherosklerose als auch für die RA (siehe 2.2.3) eine zentrale Bedeutung besitzen.⁷⁰ Dies könnte auch erklären, dass insbesondere bei RA-Patienten mit hohen Entzündungsmarkern ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vorliegt.⁷¹

2.2.10 Arterielle Hypertonie bei Rheumatoider Arthritis

Bei 52-73% der RA-Patienten liegt als Komorbidität eine aHT vor. Die Prävalenz der aHT ist auch unter Berücksichtigung des hohen Durchschnittsalters der RA-Erkrankten höher als bei einer gesunden Vergleichspopulation.^{72,73} Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Blutdruck und Faktoren wie der systemischen Entzündung, der RA-Medikation und der durch die Erkrankung bedingten Inaktivität.

Eine wesentliche Rolle wird dem CRP zugeschrieben. In hoher Konzentration kann es die Produktion des Stickstoffmonoxids (NO) in den Endothelzellen reduzieren. Hieraus resultiert eine Vasokonstriktion, da die vasodilatierende Wirkung des NOs entfällt.⁷⁴ Auch eine vermehrte Expression

der Angiotensin II Typ-1 Rezeptoren kann durch das CRP bewirkt werden.⁷⁵ Dies führt über eine Störung des Renin-Angiotensin-Systems ebenfalls zu einem erhöhten Blutdruck. Gleichzeitig gibt es Hinweise, dass das erhöhte CRP nicht nur Ursache, sondern auch Folge der aHT ist. So konnte gezeigt werden, dass die bei Hypertonikern vorherrschende hohe Scherbeanspruchung („shear stress“) der Gefäßwände eine vermehrte Bildung von Adhäsions-Molekülen nach sich zieht. Dies ermöglicht den Entzündungszellen in die Endothelzellen einzuwandern und dort eine Entzündungskaskade in Gang zu setzen.⁷⁶ So kommt es zur Produktion und Ausschüttung von Zytokinen, die wiederum eine Akute-Phase-Reaktion und somit erhöhte CRP-Spiegel induzieren.⁷⁷

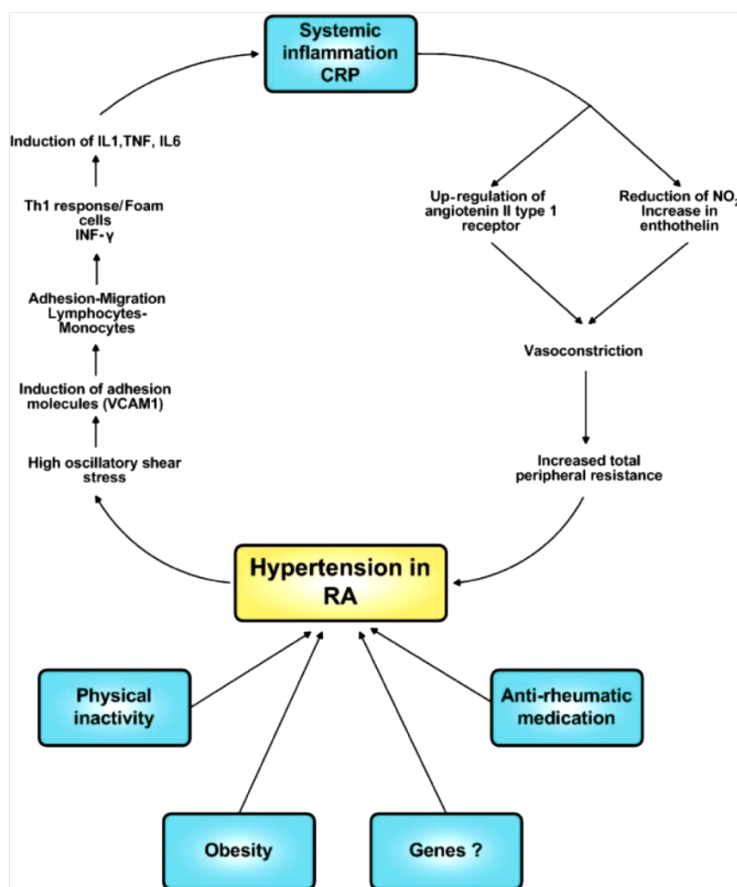


Abbildung 6: Ursachen der aHT bei Rheuma-Patienten⁷⁸

Körperliche Inaktivität sowie Übergewicht sind wichtige Risikofaktoren für die Manifestation einer aHT (siehe 2.1.2). Die Prävalenz beider Faktoren ist bei Patienten mit RA aufgrund von eingeschränkter Beweglichkeit bei Gelenkdestruktion, Schmerzen und falscher Furcht vor Verschlechterung der Erkrankung durch Bewegung erhöht.^{79,80}

Viele der Medikamente, die für die Therapie der RA eingesetzt werden, können eine aHT verursachen oder deren effektive Behandlung erschweren. Hierzu gehören die NSAIDs, Glukokortikoide und einige der DMARDs, wie Leflunamid und Ciclosporin. Hinsichtlich der Biologika liegen nur

wenige Daten vor. Für den TNF- α -AK konnte bisher kein negativer Einfluss auf den Blutdruck nachgewiesen werden.⁷⁸

2.3 Anatomie und Physiologie des Auges

2.3.1 Aufbau des Auges

Das Auge ist ein Hohlorgan und lässt sich in drei Schichten und drei Räume aufteilen. Die äußerste Schicht ist die Tunica fibrosa und setzt sich aus der Sklera (Lederhaut) und der Kornea (Hornhaut) zusammen. Darunter befindet sich die Tunica vasculosa, die auch Uvea (Gefäßhaut) genannt wird. Sie besteht aus der Iris (Regenbogenhaut), dem Corpus ciliare (Ziliarkörper) und der Choroidea (Aderhaut). Die innen liegende Tunica nervosa ist gleichzusetzen mit der Retina (Netzhaut). Sie ist die zentrale anatomische und funktionelle Struktur des Auges. Die vordere und hintere Augenkammer sowie der Corpus vitreum (Glaskörper) stellen die drei Räume dar.⁸¹

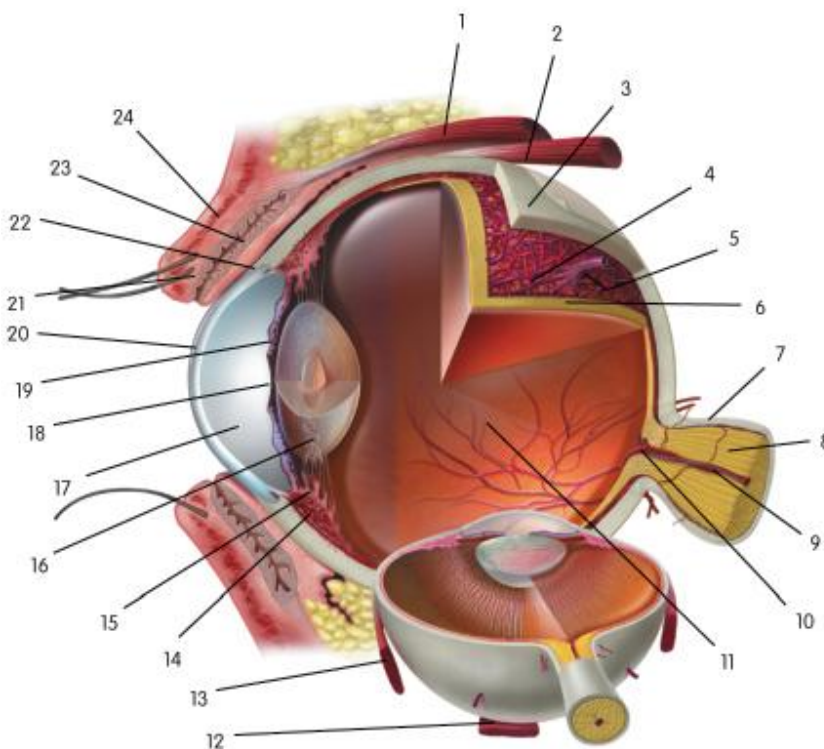


Abbildung 7: Aufbau des Auges⁸²

1: *M. levator palpebrae superioris*, 2: *M. rectus superior*, 3: Sklera (Lederhaut), 4: Choroidea (Aderhaut), 5: Vena vorticiosa, 6: Retina (Netzhaut), 7: Dura mater, 8: Nervus opticus, 9: Arteria und Vena centralis retinae, 10: Papille (Blinder Fleck), 11: Corpus vitreum (Glaskörper), 12: *M. rectus inferior*, 13: *M. rectus lateralis*, 14: Copus ciliaris (Ziliarkörper), *M. ciliare* und 15: Processus ciliaris mit den Fibrae zonulares (Zonulafasern), 16: Lens (Linse), 17: Camera anterior (Vorderkammer), 18: Pupille, 19: Iris (Regenbogenhaut), 20: Kornea (Hornhaut), 21: Tarsus superior, 22: Sinus venosus sclera (Schlemm-Kanal), 23: Glandulae tarsales, 24: *M. orbicularis oculi, pars palpebralis*

2.3.1.1 Gefäßversorgung am Auge

Die Versorgung der sehr stoffwechselaktiven Netzhaut mit arteriellem Blut wird durch zwei Gefäßkreisläufe sichergestellt. Die innere Retinaschicht wird von der Arteria centralis, einem Ast der Arteria ophthalmica, versorgt. Die äußere Netzhautschicht erhält Nährstoffe und Sauerstoff hingegen von der Choroidea, die überwiegend von den kurzen hinteren Ziliararterien gespeist wird. Auch diese stellen letztlich Äste der Arteria ophthalmica dar.⁸³

Die Arteria centralis weist eine Autoregulation auf.^{83,84} Diese funktioniert solange der durchschnittliche Blutdruck nicht mehr als 40% variiert.⁸⁵ Auch die choroidealen Gefäße scheinen autoreguliert zu sein, wenn auch deutlich weniger effektiv.^{84,86} Die Autoregulation gewährleistet einen konstanten Blutfluss, der für die anfällige Retina von großer Bedeutung ist.

Der Sehnerv wird ebenfalls über die Arteria centralis und die kurzen Ziliargefäße versorgt. Auch in diesem Bereich konnte eine Autoregulation nachgewiesen werden.⁸⁷ Die vorderen und die langen hinteren Ziliargefäße übernehmen die Versorgung der vorderen Augenabschnitte.⁸³

2.3.1.2 Netzhaut

Die Netzhaut ist ein komplexes neuronales Netzwerk, das in der Embryonalentwicklung aus einer Ausstülpung des Zwischenhirnbodens entsteht. Die äußere Schicht besteht aus den Photorezeptoren, die das erste Neuron in der Reizverarbeitung darstellen. Es wird zwischen Zapfen und Stäbchen unterschieden.⁸⁸

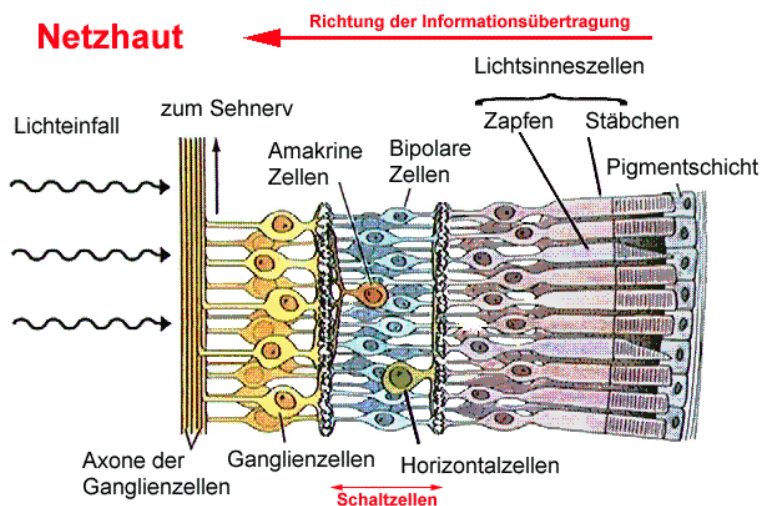


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Retina⁸⁹

Die 110-125 Millionen Stäbchen sind parafoveal und in der peripheren Netzhaut zu finden, nicht jedoch in der Fovea centralis. Sie sind für das mesopische und skotopische Sehen (= Dämmerungs-

sehen: ca. $0,01-10 \text{ cd/m}^2$ und Nachtsehen: weniger als $0,01 \text{ cd/m}^2$) zuständig. Beim skotopischen Sehen werden keine Farben wahrgenommen, sondern lediglich verschiedene Helligkeitsstufen. Die Stäbchen sind etwa 500-mal lichtempfindlicher als die Zapfen und haben ihr Empfindlichkeitsmaximum bei einer Wellenlänge von ca. 500 nm.⁸⁸

Die 6-7 Millionen Zapfen sind hingegen für das photopische Sehen (=Tagesehen: Leuchtdichte von über 10 cd/m^2), das Auflösungsvermögen und das Farbsehen verantwortlich. Ihre höchste Dichte liegt in der Fovea centralis, der Stelle des schärfsten Sehens.⁸⁸ Aufgrund unterschiedlicher Empfindlichkeitsmaxima erfolgt eine Unterteilung in drei Zapfensysteme. Das Empfindlichkeitsmaximum liegt für die Rot-Zapfen bei 562 nm, für die Grün-Zapfen bei etwa 533 nm und für die Blau-Zapfen bei 420 nm.⁹⁰ Mit 54% sind die Rot-Zapfen am häufigsten vertreten, es folgen die Grün- (33%) und schließlich die Blau-Zapfen (13%). Auch die Verteilung über die Retina ist für jeden Zapfen-Typ unterschiedlich. So besitzen die Rot- und Grün-Zapfen die höchste Dichte in der Fovea centralis. In der Peripherie nimmt ihre Häufigkeit ab. Die Blau-Zapfen erreichen mit ca. 20% hingegen einen Häufigkeitsgipfel bei ca. 1° Exzentrizität und machen nur etwa 2-3% aller Zapfen in der Fovea centralis aus.⁹¹ 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.

2.3.2 Signalweiterleitung und -verarbeitung

Insgesamt werden für die visuelle Reizweiterleitung vier Neurone benötigt (Abbildung 9). Den ersten Schritt des Sehens stellt die Belichtung und somit Aktivierung des Sehfärbstoffes Rhodopsin im Außensegment der Photorezeptoren (1. Neuron) dar. Dies erfolgt durch eine Isomerisierung des 11-cis-Retinals zum all-trans-Retinal. Dadurch wird eine Signaltransduktionskaskade ausgelöst, die letztlich die Transformation des Lichtreizes in eine elektrische Erregung des Photorezeptors bewirkt. Der elektrische Impuls wird auf die Bipolar- und Horizontalzellen (2. Neuron) weitergeleitet. Auf dieser Ebene erfolgt bereits eine erste Reizverarbeitung, an der auch die Amakrinzellen beteiligt sind. Die dritten Neurone sind die Ganglienzellen, deren lange Axone sich zum Sehnerv (Nervus opticus) vereinigen und über den Tractus opticus zum Corpus geniculatum laterale ziehen. Hier sitzt das vierte Neuron, das Ausgangspunkt der Sehstrahlung ist. Diese verläuft durch den Temporallappen zur primären Sehrinde, die sich in der okzipitalen Großhirnrinde befindet und auch Area striata genannt wird. Hier finden Analyseleistungen in Form von Farb-, Bewegungs-, Tiefen- und Formerkennung statt. Es bestehen weitere Verschaltungen zu extrastriären visuellen Hirnrindengebieten.⁹²

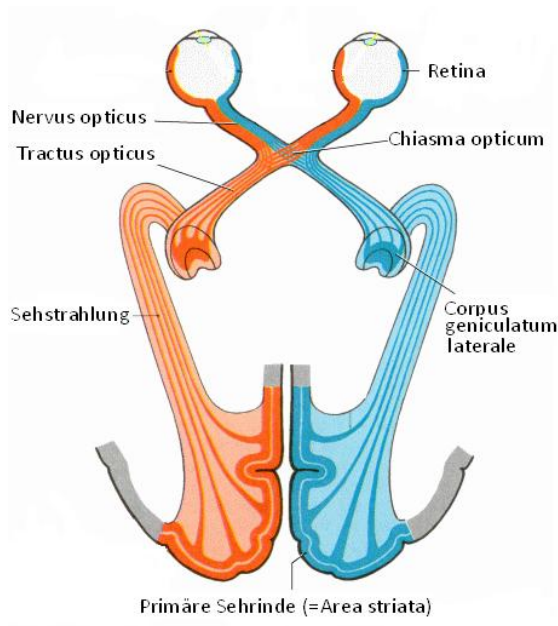


Abbildung 9: Verlauf der Sehbahn⁹³

Für die Ganglienzellen gibt es eine weitergehende Unterteilung, die für das Verständnis der Reizweiterleitung und -verarbeitung wichtig ist. Es wird grob zwischen drei Gruppen unterschieden:

- 1) Parvozelluläre Ganglienzellen (P-Zellen): Diese mit ca. 80% weitaus größte Gruppe besteht aus Ganglienzellen, die einen kleinen Zellkörper und dünne Axone mit einer langsamen Leitgeschwindigkeit besitzen. Hieraus erklärt sich die geringe zeitliche Auflösung. Da sie nur mit wenigen Photorezeptoren verbunden sind, also kleine rezeptive Felder versorgen, haben sie eine hohe räumliche Auflösung. Die Kontrastwahrnehmung ist nur gering ausgeprägt, während die Farbumterscheidungsfähigkeit sehr hoch ist. Hieraus erklärt sich, dass die Aufgaben des parvozellulären Ganglienzellsystems überwiegend aus dem Rot-Grün-Farbensehen und der Sehschärfe bestehen.⁹⁴
- 2) Magnozellanäre Ganglienzellen (M-Zellen): Sie bestehen aus ca. 10% aller Ganglienzellen und besitzen charakteristischerweise einen großen Zellkörper. Sie erhalten Informationen von vielen Photorezeptoren und sind somit für große rezeptive Felder verantwortlich. Die räumliche Auflösung ist daher nur gering. Eine hohe Leitgeschwindigkeit ermöglicht hingegen eine gute zeitliche Auflösung. Somit übernehmen die magnozellanären Ganglienzellen hauptsächlich das Kontrastsehen und die Bewegungswahrnehmung.⁹⁴
- 3) Koniozelluläre Ganglienzellen (K-Zellen): Dieses erst in den letzten Jahren nachgewiesene Ganglienzellsystem macht ebenfalls 10% aus. Die Zellen sind klein und ausschließlich mit Blau-Zapfen gekoppelt, die wiederum nur 13% aller Zapfen darstellen. Daher handelt es sich hier um ein hoch spezialisiertes System, welches für die Blau-Gelb-Wahrnehmung verantwortlich ist.⁹⁴

Auch wenn der Eindruck entstehen mag, dass es sich hier um drei unabhängig voneinander arbeitenden Gruppen handelt, so besteht doch über viele Verbindungen eine intensive Vernetzung. Die Aufgabe eines Ganglienzellsystems wird teilweise auch von den anderen Gruppen ausgeführt. Eine sehr hohe Spezifität weisen trotz allem die M-Zellen für das Bewegungssehen und die K-Zellen für das Blau-Gelb-Farbensehen auf.⁹⁴

2.3.3 Gesichtsfeld

Das Gesichtsfeld ist definiert als die Summe aller visuellen Sinneseindrücke, die mit einem unbewegtem, geradeaus blickendem Auge wahrgenommen werden.⁹⁵ Während das zentrale Gesichtsfeld 30° umfasst, erstreckt sich das periphere Gesichtsfeld nach temporal bis ca. 90°, nach inferior bis ca. 70° sowie nach superior und nasal bis jeweils ca. 60°. Der zentrale Bereich, der auch die Fovea centralis als Ort des schärfsten Sehens beinhaltet, zeichnet sich durch die höchste Empfindlichkeit aus. Diese nimmt kontinuierlich ab je weiter peripher sie gemessen wird.⁸¹

Das binokulare (beidäugige) Gesichtsfeld bezeichnet den im Vergleich zum monokularen Gesichtsfeld deutlich größeren Abschnitt der Umwelt, der mit beiden geradeaus blickenden Augen erfasst wird. Der Bereich, der von beiden Augen gleichzeitig wahrgenommen wird, beträgt etwa 120°. Nur hier ist die Tiefenwahrnehmung (Stereopsie) möglich. Die Außenbereiche werden jeweils nur vom rechten bzw. vom linken Auge gesehen.⁹²

Der Ausfall eines Teilbereiches des Gesichtsfeldes wird Skotom genannt. Die Ursache für ein solches Skotom kann entlang der gesamten Sehbahn angefangen mit der Netzhaut, über den Sehnerv bis hin zu den weiterführenden Bahnen im Gehirn liegen.

Vom Gesichtsfeld zu unterscheiden ist das „Blickfeld“. Dieses stellt den Bereich dar, der bei ruhig gestelltem Kopf und Körper mit maximalen Augenbewegungen wahrgenommen werden kann. Das Blickfeld beträgt beim binokularen Sehen ca. 260°. Es ist somit deutlich größer als das Gesichtsfeld.⁸¹

2.3.4 Perimetrie

Die Untersuchung des Gesichtsfeldes wird Perimetrie genannt und erfolgt mit Hilfe eines Perimeters. Ein modernes Perimeter weist die Form einer Halbkugel auf, um das Abbild des Gesichtsfeldes realitätsnah wiederzugeben.⁹⁵ Der Proband wird aufgefordert, einen Punkt in der Mitte des Perimeters zu fixieren. Es werden ihm nacheinander visuelle Reize, zumeist Lichtpunkte, in verschiedener Intensität auf der Innenseite der Halbkugel dargeboten. Dabei werden im Laufe der Untersuchung alle Bereiche des normalen Gesichtsfeldes abgedeckt. Sobald der Proband einen Lichtpunkt wahr-

nimmt, signalisiert er dies durch Betätigung eines Schalters. Die entsprechende Reizstärke und Lokalisation werden dokumentiert. Auf diese Weise wird bei einer perimetrischen Untersuchung die Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE) gemessen. Bei der LUE handelt es sich um eine Kontrastempfindlichkeit, die in der logarithmischen Einheit Dezibel (dB) gemessen wird. Eine hohe LUE besitzen Probanden an den Stellen des Gesichtsfeldes, an denen sie Punkte mit einer Lichtintensität wahrnehmen, die dem Hintergrund sehr ähnlich sind, also einen geringen Kontrast aufweisen. Werden jedoch nur sehr helle Punkte mit großem Kontrast zum Hintergrund wahrgenommen, so besteht eine geringe LUE.⁹⁶ Aus den dokumentierten Reizwahrnehmungen entsteht letztlich ein Bild, welches für jeden Gesichtsfeldort die jeweilige Sensibilität der Netzhaut angibt. Somit ist das Ziel der perimetrischen Untersuchung, Informationen über das individuelle Gesichtsfeld des Patienten zu bekommen, erreicht.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse wird zunächst danach gesehen, ob das Gesichtsfeld des Patienten noch völlig intakt ist. Sind Defekte zu erkennen, wird sowohl die Form der Ausfälle als auch deren Tiefe bzw. Ausmaß berücksichtigt. Die Tiefe der Ausfälle wird bei der perimetrischen Untersuchung mit Hilfe der LUE-Schwellenbestimmung ermittelt. Mit Hilfe der Form und Lage des Gesichtsfelddefektes lassen sich Rückschlüsse auf die topographische Lokalisation der zugrunde liegenden Sehbahnläsion ziehen. Zusätzlich eignet sich die Perimetrie zur Verlaufsbeurteilung einer das Gesichtsfeld beeinträchtigenden Erkrankung. Treten Änderungen der Defektausdehnung oder Tiefe auf, können Aussagen über den Verlauf der ursächlichen Erkrankung getroffen werden.⁹⁶

Prinzipiell kann zwischen der kinetischen und der statischen Perimetrie unterschieden werden. Letztere wird heutzutage überwiegend automatisiert in Form der statischen Rasterperimetrie durchgeführt:

- Bei der kinetischen Perimetrie wird das Gesichtsfeld mit bewegten Reizmarken untersucht. Lichtpunkte werden auf das Zentrum des Gesichtsfeldes hin bewegt, bis der geradeaus blickende Proband signalisiert, die Testmarke wahrgenommen zu haben. Um sowohl die relativ unempfindliche Gesichtsfeldperipherie als auch das hochsensible zentrale Gesichtsfeld erfassen zu können, werden die Testmarken in ihrer Intensität und Größe variiert. Werden nun die Lokalisationen der wahrgenommenen Leuchtpunkte gleicher Eigenschaften verbunden, so entstehen Isopteren. Die Punkte, die sich auf derselben Isoptere befinden, weisen dieselbe (Lichtunterschieds-)Empfindlichkeit auf.^{95,96}
- Die statische Perimetrie verwendet unbewegliche Messmarken, deren Helligkeit so lange gesteigert wird, bis sie vom Probanden wahrgenommen werden. Entsprechend der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Netzhaut müssen in den peripheren Bereichen kontrastreiche Reizmarken

dargeboten werden, während im zentralen Gesichtsfeld auch kontrastarme Reizmarken erkannt werden.⁹⁶

- Die automatische statische Rasterperimetrie basiert auf der statischen Profil-Perimetrie. Sie ist ein computerunterstütztes System und somit weitgehend untersucherunabhängig. Die unbewegten Prüfpunkte werden als sogenanntes Raster netzartig verteilt dargeboten. Durch eine Steigerung oder Minderung der Intensität der Lichtpunkte wird ein Antwortwechsel beim Probanden hervorgerufen. Das bedeutet, dass auf anfangs nicht wahrgenommene Reizmarken jetzt reagiert wird oder umgekehrt. Auf diese Weise werden die LUE-Schwellen einzelner „Stützpunkte“ ermittelt. Das gesamte Bild des Gesichtsfeldes entsteht durch Interpolation der „Stützpunkte“.^{95,96}

Heutzutage wird die automatische statische Rasterperimetrie in verschiedenen perimetrischen Untersuchungsverfahren angewandt. In der vorliegenden Arbeit kommt die klassische Weiß/Weiß-, die Blau/Gelb- und Flimmerperimetrie zum Einsatz, die unter 3.4.3 näher beschrieben werden.

2.3.5 Perimetrische Befunde bei Patienten mit aHT und bei Patienten mit RA

Die Auswirkungen eines erhöhten Blutdruckes auf das Gesichtsfeld bei Patienten mit einer aHT als Grunderkrankung sind bisher kaum untersucht worden. Eine Studie, die die Befunde der Weiß/Weiß-Perimetrie von Hypertonikern und gesunden Probanden vergleicht, konnte keine signifikanten Unterschiede nachweisen.⁹⁷ Andere perimetrische Verfahren kamen nicht zum Einsatz.

Auch hinsichtlich Gesichtsfeldveränderungen bei RA-Patienten ist nur wenig bekannt. Eine Studie in der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik Berlin konnte zeigen, dass Patienten mit RA signifikant schlechtere Ergebnisse in der Flimmerperimetrie erzielen, während die Befunde der Weiß/Weiß-Perimetrie keine Auffälligkeiten aufweisen.⁹⁸

2.4 Problem- und Zielstellung der Arbeit

Die Patientenklientel der Augenheilkunde besteht zu einem großen Anteil aus älteren multimorbiden Menschen, die neben der eigentlichen Augenproblematik eine Vielzahl von weiteren Erkrankungen aufweisen. In welcher Art und Weise sich diese Begleiterkrankungen alleine oder auch in Kombination auf die Sinnesphysiologie des Auges auswirken, ist häufig nur unzureichend untersucht.

So sind zwar seit langem morphologische Fundusveränderungen in Zusammenhang mit einer aHT bekannt. Inwiefern der erhöhte Blutdruck aber mit perimetrischen Ausfallerscheinungen einhergeht, ist bisher kaum Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen gewesen. In Zuge dessen können erhebliche Probleme bei der Befundinterpretation perimetrischer Untersuchungen auftreten, denn

eine klare Aussage, ob ein Gesichtsfelddefekt tatsächlich auf eine Augenerkrankung hinweist oder ein Überlagerungseffekt der Hypertonie darstellt, ist bei der gegenwärtigen Datenlage schwierig. Dies gilt insbesondere für neuartige perimetrische Verfahren, für die hinsichtlich dieser Fragestellung z.T. keine Angaben vorhanden sind.

Bei der aHT handelt es sich um eine Volkskrankheit, von der in Deutschland 55% der Bevölkerung betroffen sind.⁶ In ihrem Verlauf treten häufig atherosklerotische Veränderung der Gefäße auf. Das Auge bleibt dabei nicht ausgespart. Eine Beeinträchtigung der Sinneszellen des Auges durch eine verminderte Blutversorgung über die atherosklerotischen Arterien ist naheliegend. Diese könnte sich in Form einer verminderten Leistungsfähigkeit oder sogar in dem Absterben der Retinazellen zeigen. Gesichtsfeldstörungen wären die Konsequenz dieser Vorgänge.

Die Prävalenz der Hypertonie ist bei Rheuma-Patienten nochmals höher. Zusätzlich kann davon ausgegangen werden, dass im Zusammenhang mit den entzündlichen Mechanismen der RA weitere pathologische Einflüsse auf das Gefäßsystem bestehen. Die Vermutung liegt daher nahe, dass das gemeinsame Vorliegen einer aHT und RA in besonders starkem Ausmaß das Gefäßsystem verändert. Auch hier könnte sich die damit einhergehende verstärkte Unterversorgung der retinalen Zellen letztlich in Störungen des Gesichtsfeldes widerspiegeln.

Die Möglichkeiten zur Untersuchung des Gesichtsfeldes haben sich in den letzten Jahren erweitert. Neben der bewährten Weiß/Weiß-Perimetrie sind neuere Verfahren wie die Blau/Gelb- und die Flimmer-Perimetrie entwickelt worden. Sie können z.T. Gesichtsfelddefekte früher aufdecken und so zur Frühdiagnostik verringerter visueller Funktionsleistungen eingesetzt werden. Basierend auf der Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen der visuellen Funktionsleistung und dem Zustand des versorgenden Gefäßsystems besteht, lassen sich ebenfalls früh Rückschlüsse auf vaskuläre Veränderungen ziehen.

Die vorliegende Arbeit hat zunächst das Ziel, den alleinigen Einfluss der aHT auf das Gesichtsfeld zu charakterisieren. Hierfür wurden Patienten mit einem bekannten Hypertonus und eine gesunde Kontrollgruppe mit Hilfe der oben erwähnten drei perimetrischen Verfahren untersucht und die Ergebnisse verglichen.

Die zweite Fragestellung ist, inwieweit sich ein erhöhter Blutdruck in Kombination mit einer RA auf das Gesichtsfeld auswirkt. Zu diesem Zweck wurden die drei perimetrischen Untersuchungen mit einer Patientengruppe, die sowohl eine aHT als auch eine RA aufwies, durchgeführt. Zusätzlich galt der Nachweis von anti-CCP-AK als Einschlusskriterium, da somit die Diagnosesicherheit für das Vorliegen einer RA erhöht wird.

Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit soll außerdem eine Aussage bezüglich der okulären Pulsamplitude (OPA) in den drei Gruppen ermöglicht werden. Mit Hilfe der OPA können Kenntnisse über die okuläre Durchblutung erlangt werden. Zur Bestimmung der OPA wurde die dynamische Konturtonometrie eingesetzt.

Werden bei den perimetrischen Untersuchungen oder bei der dynamischen Konturtonometrie signifikante Veränderungen bei den Patienten gemessen, so lautet ein weiteres Ziel dieser Arbeit, eine mögliche Korrelation zwischen den auffälligen Parametern und der Krankheitsaktivität der RA-Erkrankung sowie den Blutdruckwerten aufzudecken.

Entscheidend bei der Patientenauswahl war, dass Probanden mit weiteren Begleiterkrankungen und vaskulären Risikofaktoren im Vorfeld von der Studie ausgeschlossen wurden. Damit sollte sichergestellt werden, dass eventuelle Gesichtsfelddefekte oder Auffälligkeiten in der Konturtonometrie allein auf die aHT bzw. die Kombination aus Hypertonus und RA zurückzuführen sind. Nur auf diese Weise lässt sich das Ziel, eine verlässliche Aussage über den Einfluss der beiden Erkrankungen auf das Gesichtsfeld und die okuläre Durchblutung treffen zu können, erreichen.

3 Methodik

3.1 Versuchsplanung

3.1.1 Ethik-Votum

In Abstimmung mit dem Studienleiter Herrn Prof. Dr. med. Carl Erb, Chefarzt der Abteilung für Augenheilkunde, und Frau Dr. Rieke Alten, Chefärztin der Abteilung für Innere Medizin II der Schlosspark-Klinik, Heubnerweg 2, 14195 Berlin, wurde das Studienvorhaben der Ethik-Kommission der Charité, Hochschulmedizin Berlin zur Prüfung vorgelegt. Mit dem Votum vom 19.07.2011 wurde es vom Ethikausschuss 4 der Ethikkommission gebilligt.

3.1.2 Einschlusskriterien

Als gemeinsames Einschlusskriterium für alle drei Probandengruppen galt ein Alter zwischen 40 bis 60 Jahren. Zusätzlich wurde für die Teilnahme an der Studie eine unterschriebene Einverständniserklärung vorausgesetzt, die den Probanden zu Beginn der Untersuchung vorgelegt wurde.

Für die Aufnahme in die Gruppe der Hypertoniker galt außerdem ein medikamentös therapierter arterieller Hypertonus als Voraussetzung.

In das Kollektiv der Rheuma-Probanden wurden Patienten mit bekannter Rheumatoider Arthritis (RA) und zusätzlich bestehenden und medikamentös therapierten arteriellen Hypertonus eingeschlossen. Bei der Auswahl der Rheuma-Patienten wurden die Klassifikations-Kriterien des „American College of Rheumatology“⁹⁹ für die RA verwendet. Ein weiteres Einschlusskriterium war das Vorhandensein von CCP-Antikörpern im Serum (Auto-Antikörper gegen cyclische-citrulinierte Peptide). Auf diese Weise sollte ein möglichst homogenes Kollektiv entstehen.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Damit es zu keiner Verzerrung der Ergebnisse durch andere Erkrankungen kommen konnte, wurden Probanden mit zusätzlichen vaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren (periphere arterielle Verschlusskrankheit, Nikotinkonsum bzw. Nikotinkarenz <1 Jahr, Hyperlipidämie, Koronare Herzerkrankung, Z. n. Apoplex, Diabetes mellitus), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Alkohol- und Drogenmissbrauch ausgeschlossen. Weiterhin stellten gravierende Veränderungen der Augen und der Sehfähigkeit, wie Myopie < -3 Dioptrien, 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 Ausschlusskriterien dar.

Teilnehmer der Hypertonie-Gruppe durften außerdem nicht an einer primär-entzündlichen rheumatischen Erkrankung (wie z. B. Rheumatoide Arthritis, Ankylosierende Spondylitis, Lupus Erythematoses, Vaskulitis etc.) leiden. Für die Kontrollgruppe galt zusätzlich dazu das Vorliegen einer aHT als Ausschlusskriterium.

3.2 Probandenrekrutierung

3.2.1 Gruppe der Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Über die Labordatenbanken der Schlosspark-Klinik und des für die ambulant betreuten Patienten zuständigen Labors (MDI = medizinisch-diagnostische Institute) wurden geeignete Probanden identifiziert, indem nach Patienten mit positivem Nachweis von CCP-Antikörper und einem Alter zwischen 40-60 Jahren gesucht wurde. Insgesamt 227 Personen entsprachen diesen Kriterien.

Im zweiten Schritt wurde anhand von den Ambulanz-Akten der rheumatologischen Fachambulanz und der Datenbank des Krankenhaus-Information-Systems abgeglichen, ob die Diagnose Rheumatoide Arthritis vorlag. Zudem wurde kontrolliert, dass keine Erkrankungen aus dem Bereich der o.g. Ausschlusskriterien dokumentiert waren und keine Therapie mit Antidiabetika, Bronchodilatoren, Lipidsenker und Augentropfen zur Glaukomtherapie bestand.

Nach dieser Überprüfung wurden 51 (22,4%) Patienten ausgeschlossen. Bei weiteren 30 (13,2%) Patienten waren keine eindeutigen Informationen bezüglich der RA-Diagnose vorhanden.

Nun wurden die verbliebenen 146 Patienten telefonisch kontaktiert. Hierbei wurde mit den 28 Fällen begonnen, bei denen eine aHT als Komorbidität in den Akten verzeichnet war. Anschließend wurden die restlichen möglichen Probanden angerufen.

Es wurde ein Telefonprotokoll geführt, um das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus und bisher unbekannter Ausschlusskriterien festzustellen. Fünfundzwanzig Patienten konnten dauerhaft telefonisch nicht erreicht werden. Weitere 88 Patienten konnten aufgrund des Fehlens einer aHT und 11 wegen vorliegender Komorbiditäten nicht eingeschlossen werden (Komorbiditäten: 6 Raucher; 1 Glaukom; 1 Zustand nach Apoplex; 1 COPD; 1 Myopie < -3 Dioptrien; 1 Konjunktivitis). Eine Patientin musste wieder ausgeschlossen werden, um den Altersdurchschnitt der drei Studiengruppen anzugleichen. Insgesamt wurden somit 20 Patienten in die RA-Gruppe eingeschlossen (w:m 18:2; Alter 43 - 60 Jahre; Durchschnittsalter \pm Standardabweichung = $55,0 \pm 4,3$ Jahre).

3.2.2 Gruppe der Patienten mit arteriellem Hypertonus

Mit Hilfe von Aushängen in Kardiologie-Praxen, Apotheken und auf der Station für Innere Medizin der Charité sowie durch persönliche Ansprache im Bekannten- und Verwandtenkreis wurden geeignete Versuchsteilnehmer für die Gruppe der Hypertoniker gesucht. Interessierte konnten sich telefonisch oder per e-Mail melden. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien anhand des Telefonprotokolls wurde ein Termin vereinbart. Neunundzwanzig Probanden konnten so untersucht werden. Um eine möglichst ähnliche Altersstruktur in den drei Studiengruppen zu erhalten, wurden hiervon letztlich nur 26 eingeschlossen (w:m 18:8; Alter 45-60 Jahre; Durchschnittsalter \pm Standardabweichung = $52,8 \pm 4,8$ Jahre).

3.2.3 Kontrollgruppe

Durch öffentliche Aushänge in der Schlosspark-Klinik und Ausgabe von Informationsbroschüren an Interessierte konnte unter dem Personal der Schlosspark-Klinik sowie über „Mundpropaganda“ bei Angehörigen und Bekannten eine Gruppe ($n = 37$) möglicher Kontrollpersonen für die Teilnahme gewonnen werden. Fünf Probanden konnten wegen Vorliegen von Ausschlusskriterien nicht eingeschlossen werden, insbesondere wegen vorher unbekannter Augenpathologien (1 V.a. Glaukom; 4 gravierende Gesichtsfeldausfälle). Weitere 10 wurden zum Angleichen der Altersstruktur der Studiengruppen wieder ausgeschlossen. Somit wurden letztlich 22 Versuchsteilnehmer in die Kontrollgruppe aufgenommen (w:m 13:9; Alter 49 – 59 Jahre; Durchschnittsalter \pm Standardabweichung = $52,4 \pm 2,9$ Jahre).

3.3 Versuchsablauf

Am Beginn stand die Aufklärung der Probanden. Während der telefonischen Terminvereinbarung wurden die Versuchsteilnehmer bereits über die Untersuchungsmethoden sowie Versuchsziele, -ablauf und -dauer aufgeklärt.

Zu Beginn des Untersuchungstermins wurden noch offene Fragen beantwortet, die schriftliche Aufklärung erläutert sowie zur Lektüre und zur Unterschrift vorgelegt. Es folgte das Ausfüllen des Anamnesebogens zur Prüfung der unter 3.1.3 genannten Ausschlusskriterien und zur Dokumentation möglicher Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahmen. Hierbei erhielten die Rheuma-Patienten einen umfangreicheren Bogen, da auf diesem zusätzlich ihre Krankengeschichte und Parameter zur Ermittlung der Krankheitsaktivität festgehalten wurden.

Nun wurde das Auge ausgesucht, bei dem die Untersuchungen durchgeführt werden sollten. Dabei wurde während der Studiendurchführung darauf geachtet, dass letztendlich ein Gleichgewicht zwischen den vermessenen rechten und linken Augen existiert. Dieses Vorgehen beruht auf der Annahme, dass hinsichtlich der sinnesphysiologischen Leistungen kein signifikanter Unterschied zwischen dem rechten und linken Auge eines Probanden besteht, so dass auf eine beidseitige Untersuchung verzichtet werden kann.

Der Versuchsablauf setzte sich aus sieben Komponenten zusammen:

1. Rheumatologische Anamneseerhebung, Ausfüllen der Fragebögen (HAQ, FFbH, FACIT-F), Gelenk-Untersuchung und Blutentnahme zur Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (nur RA-Patientengruppe)
2. Messung des Blutdruckes nach üblichem Standard unter Verwendung der Methode nach Riva Rocci und einer der Körpergröße entsprechenden Manschette nach ca. 10 minütiger Ruhezeit im Sitzen und Messung der Pulsfrequenz
3. Visus- und Refraktionsbestimmung
4. Durchführung der Gesichtsfeldprüfung mittels achromatischer, Blau/Gelb- und Flimmerperimetrie
5. Messung des Augeninnendruckes mit dem Aplanationstonometer nach Goldmann sowie der dynamischen Konturtonometrie (Pascal®)
6. Messung der okulären Pulsamplitude
7. Erhebung des morphologischen Status beider Augen mittels Spaltlampenuntersuchung inklusive Funduskopie, Beurteilung der vorderen und hinteren Augenkammer sowie der äußeren Augenteile

Die unter 5.-7. beschriebenen Untersuchungen wurden durch Frau Katja Göbel, Fachärztin für Augenheilkunde und Melanie Heinke, Assistenzärztin in der Augenabteilung der Schlosspark-Klinik durchgeführt.

3.4 Augenuntersuchungen

Die nachstehenden Untersuchungen fanden in der Abteilung für Augenheilkunde der Schlosspark-Klinik in Berlin statt.

3.4.1 Dokumentation der Untersuchungsergebnisse

Die Ergebnisse und Reihenfolge der unten erläuterten Untersuchungen sowie Blutdruck, Herzfrequenz, Anamnesedaten bezüglich Größe und Gewicht wurden auf einem Dokumentationsbogen festgehalten. Bei den Patienten mit RA wurden zusätzlich die BSG und der DAS28 dokumentiert.

3.4.2 Ermittlung der Refraktion und Sehschärfe

Zu Beginn wurde mit Hilfe eines automatischen Kerato-Refraktometers (Typ KR 7000P, Firma Topcon) ein objektiver sphärischer und zylindrischer Refraktionswert sowie deren Winkel ermittelt. Die ermittelten Werte dienen als Anhaltspunkt zur Bestimmung des benötigten Korrekturglases. Zusätzlich wurde von dem Kerato-Refraktometer das sphärische Äquivalent berechnet. Es stellt eine Maßzahl für die Abweichung des optischen Apparates des Auges von der optimalen Brechkraft dar.

Im zweiten Schritt erfolgte die eigentliche Bestimmung der Sehschärfe (Visus). Hierbei mussten die Probanden zuerst ohne und anschließend mit Korrekturglas (Visus „sine correctione“ V_{sc} bzw. „cum correctione“ V_{cc}) monokular immer kleinere Zahlen erkennen, die in 5 m Entfernung auf eine Tafel projiziert wurden. Eine Visusstufe gilt als erkannt, wenn mindestens drei von vier Sehprobenzeichen richtig gelesen wurden (75%-Kriterium). Der Visus wird als Dezimalzahl angegeben. Ein Visus von 1,0 entspricht demnach einer Sehschärfe von 100%.

Um die optimale Korrektur zu ermitteln, wurden anhand eines Phoropters die anfangs ermittelten objektiven Refraktionswerte subjektiv überprüft und spezifiziert. Der Phoropter erleichtert hierbei den Prozess, Probanden verschiedene Glasstärken anzubieten, um so die subjektive Refraktion zu ermitteln. Der Versuchsteilnehmer saß hinter dem Gerät und schaute durch zwei kreisrunde Öffnungen auf die Tafel mit der Zahlenprojektion. Da auch hier der Visus bei jedem Auge einzeln geprüft werden sollte, wurde jeweils ein Auge abgedeckt. Durch Betätigung eines Rädchens an der Seite konnten zylindrische und sphärische Gläser verschiedener Stärken vorgeschaltet werden. Es wurden solange verschiedene Gläserkombinationen angeboten, bis ein maximaler Visus (V_{cc}) erreicht wurde.

Das Auflösungsvermögen des Auges kann nicht nur als Visus, sondern auch als „Minimum Angle of Resolution“ (MAR) angegeben werden. Dabei handelt es sich um den Kehrwert der Sehschärfe. Aussagekräftiger ist jedoch der sog. „logMAR“. Dies ist der zur Basis 10 logarithmisierte Wert des MAR. Es gilt also folgende Formel: $\log\text{MAR} = \log(1/\text{Sehschärfe})$.¹⁰⁰ Kleine oder gar negative logMAR-Werte entsprechen demnach einer guten Sehschärfe und umgekehrt. Sowohl für den ermittelten V_{sc} als auch V_{cc} wurden die entsprechenden logMAR-Werte berechnet, da diese bei statistischen Auswertungen besser handhabbar sind.

3.4.3 Gesichtsfeldprüfung

Die Gesichtsfeldprüfung erfolgte mittels drei verschiedener perimetrischer Verfahren: der achromatischen, der Blau/Gelb- und der Flimmerperimetrie. Sie basieren alle auf demselben Prinzip (vergleiche 2.3.4), weisen jedoch jeweils Besonderheiten auf. Die Reihenfolge der perimetrischen Untersuchungen wurde variiert. Zu Beginn wurden die Probanden über den genauen Ablauf und das Ziel der jeweiligen Untersuchung aufgeklärt, um eine möglichst ideale Mitarbeit zu erzielen.

3.4.3.1 Achromatische Perimetrie

Für die Durchführung der achromatischen Perimetrie (= „Weiß/Weiß-Perimetrie“) wurde das „Octopus 300“®-Perimeter der Firma Haag-Streit (Schweiz) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein statisches automatisches Rasterperimeter, das das Gesichtsfeld im Bereich von 30° untersucht.



Abbildung 10: "Octopus 300"®-Perimeter¹⁰¹

Nach Eingabe der persönlichen Daten (Name, Geburtstag, Geschlecht) des Probanden, wurde das nicht zu untersuchende Auge mit einer „Augenklappe“ abgedeckt. Durch das Vorschalten eines Fernkorrekturglases wurde, wenn nötig, der Visus ausgeglichen. Zylindrische Refraktionsfehler wurden ab einem Wert von -1dpt korrigiert. Nun wurde der Proband aufgefordert, in die beleuchtete Halbkugel des Perimeters zu schauen und während der gesamten Untersuchung ein sich zentral befindendes grünes Kreuz zu fixieren. Die Fixationskontrolle wurde einerseits durch das „fixation control“-Programm des Gerätes gewährleistet. Andererseits bestand die Möglichkeit für den Untersucher, über einen Beobachtungsmonitor die genaue Zentrierung der Pupille einzustellen.

Es folgten die eigentlichen perimetrischen Messungen. Diese erfolgten unter Verwendung des Schwellenprogramms „G-1“ mit dynamischer Strategie. Das Ziel des Programms ist es, die Schwelle der lokalen Lichtunterschiedsempfindlichkeit (LUE) der Netzhaut zu ermitteln. Dabei werden weiße

Lichtpunkte mit einer Größe von $0,43^\circ$ verwendet, die für jeweils 100ms entsprechend einem Prüfraster auf einem weiß-leuchtenden (10cd/m^2) Hintergrund angezeigt werden. Die Wahrnehmung eines weißen Lichtpunktes quittiert der Versuchsteilnehmer jeweils durch Knopfdruck eines Schalters, den er in der Hand hält. Die Intensität der Lichtpunkte wird solange variiert, bis ein Antwortwechsel stattfindet. Das charakteristische der dynamischen Strategie ist hierbei, dass die Variation der Intensität nicht konstant vorgenommen wird, sondern der Defekttiefe angepasst wird. So wird die Reizstärke an Stellen mit hohem Verlust der Empfindlichkeit in großen Schritten geändert, während bei sensibleren Arealen die Änderung in kleinen Schritten erfolgt.¹⁰² Dieses Verfahren ermöglicht eine zeitsparende und trotzdem präzise Schwellenwertbestimmung der Netzhaut.

Zur Überprüfung der Zuverlässigkeit der Mitarbeit des Probanden werden während der Untersuchung ca. 6-8 negative und positive Fangfragen gestellt. Eine falsch positive Antwort ist dadurch gekennzeichnet, dass der Proband den Antwortknopf drückt, obwohl kein sichtbarer Lichtreiz projiziert wurde. Dies kann bei besonders stark motivierten Versuchsteilnehmern passieren. Reagiert der Proband jedoch nicht auf einen Lichtpunkt, obwohl er an der gleichen Stelle zuvor einen Reiz geringerer Intensität erkannt hatte, so wird dies als falsch negative Antwort bezeichnet. Hier kann ein Konzentrationsmangel die Ursache sein. Die ermittelten Werte werden als Bruch (Zähler = Anzahl falsch beantworteter Fragen; Nenner = Anzahl der Fangfragen) und als Zuverlässigkeitsfaktor in Prozent angegeben. Sie ermöglichen eine Aussage über die Qualität der Untersuchungsergebnisse. Bei Werten von $>20\%$ beantworteter Fangfragen ist das Untersuchungsergebnis zumindest zweifelhaft.

Im Anschluss an die Untersuchung, die jeweils ca. 4-6 Minuten dauerte, wurden die Daten auf den angeschlossenen PC übertragen und ausgewertet. Auf den generierten Befundbogen (Abbildung 11) werden die Daten der Probanden, Zuverlässigkeits-Indizes (falsch positive und negative Antworten, Zuverlässigkeitsfaktor), technische Daten und die eigentlichen Untersuchungsergebnisse angegeben. Zu Letzteren gehören:

- Lichtunterschieds-Empfindlichkeiten (vergleiche 2.3.4): Die ermittelten LUE-Werte werden in Dezibel angegeben. Die Befundübersicht stellt sie auf vier verschiedene Arten dar:
 - a) Numerische Ergebnisse: Im Feld rechts oben wird die Kontrastempfindlichkeit eines jeden Prüfortes als einfache Zahl in dB angegeben. Im Normalfall weisen Positionen nahe des zentralen Gesichtsfeldes hohe Werte auf, während in der Peripherie niedrigere Ergebnisse erzielt werden.

- b) „Grauskala“: Zur anschaulicheren Darstellung werden die Messergebnisse in farblich-codierten Abstufungen abgebildet. Je heller ein Bereich gefärbt ist, desto höher ist hier die Lichtunterschiedsempfindlichkeit und umgekehrt.
- c) Differenzdarstellung: Im unteren rechten Bereich werden die lokalen Abweichungen vom alterskorrigierten Normwert numerisch wiedergegeben. Ist keine signifikante Diskrepanz vorhanden, wird diese Stelle mit einem „+“ gekennzeichnet. Ab einer Differenz von $> 4\text{dB}$ wird diese als Zahl an der entsprechenden Position angegeben.
- d) Kumulative Defektkurve = Bébié-Kurve: Die kumulative Ergebniskurve stellt die einzelnen Schwellenwerte von ihrem Gesichtsfeldort entkoppelt und nach dem Ausmaß ihrer Abweichung von der Norm sortiert dar. Eine vorgegebene „Normal-Kurve“ gibt den Verlauf an, der bei einer gleichaltrigen gesunden Person zu erwarten wäre. Sie weist die Form eines liegenden „S“ auf. Ober- und unterhalb dieser Kurve markieren zwei weitere Linien den Bereich, innerhalb dessen 90% aller Werte eines Normalkollektivs liegen. Somit ist schnell ersichtlich, ob Defekte vorhanden sind und wie groß ihr Anteil am Gesichtsfeld ist. Im Gegensatz zu den vorherigen Darstellungsweisen ist hier jedoch nicht ersichtlich, wo innerhalb des Gesichtsfeldes sich die Störung befindet. Eine topodiagnostische Aussage ist somit nicht möglich.¹⁰³

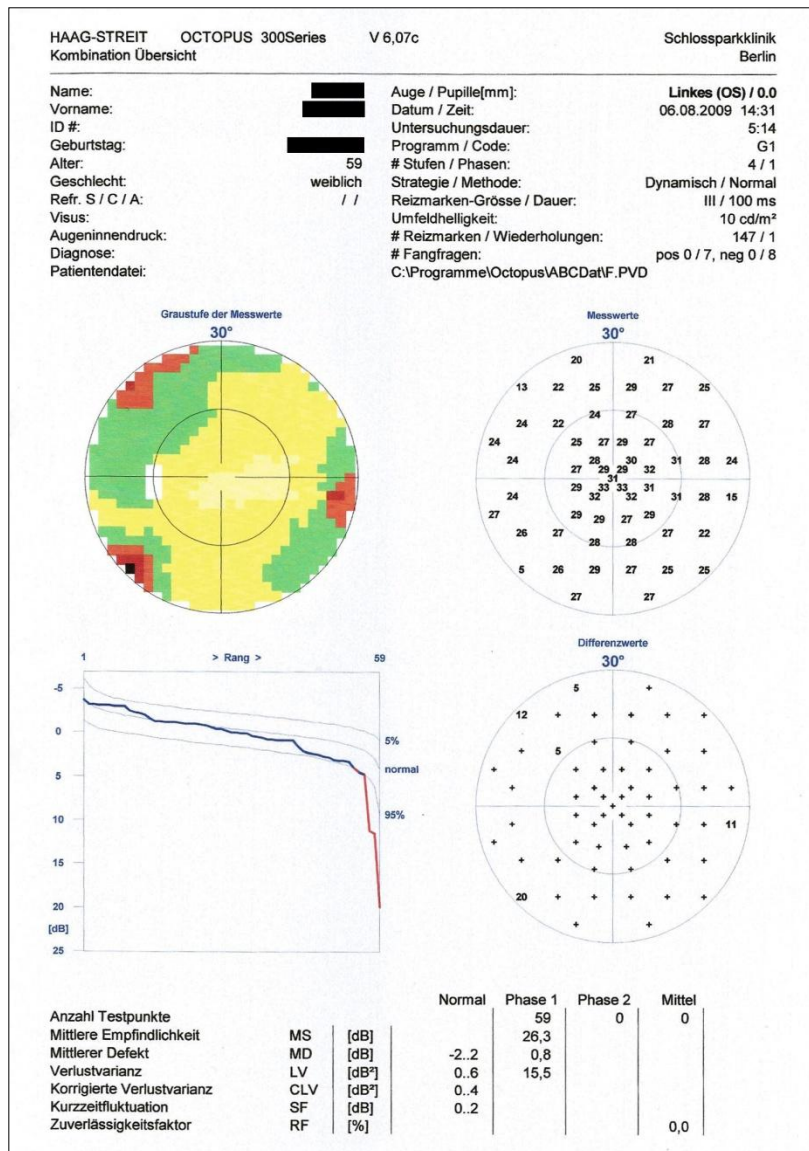


Abbildung 11: Befundausdruck der achromatischen Perimetrie

- Mittlere Empfindlichkeit = mean sensitivity (MS): Dieser Parameter stellt den Mittelwert aller ermittelten Schwellenwerte des Gesichtsfeldes dar. Er ist daher ein Index für die globale retinale Lichtunterschiedsempfindlichkeit. Er reagiert besonders stark auf diffus angeordnete Schäden im Gesichtsfeld.¹⁰³
- Mittlerer Defekt = mean defect (MD): Der mittlere Defekt ist das arithmetische Mittel, das aus allen einzelnen Abweichungen von der alterskorrigierten Normalempfindlichkeit gebildet wird. Er kann auch als Mittelwert der gemessenen Defekttiefen beschrieben werden. Der MD ist ebenfalls insbesondere bei diffusen Gesichtsfeldausfällen auffällig. Hohe Werte ($> +2$) sprechen für einen schlechten Gesichtsfeldbefund.¹⁰³
- Verlustvarianz = loss variance (LV): Dieser Index beschreibt die Streuung der ermittelten Abweichungen von der Altersnorm. Die Verlustvarianz ist somit ein Maß für die Irregularität der

Defekte. Das bedeutet, dass ein Schaden, der über das gesamte Gesichtsfeld im gleichen Ausmaß vorhanden ist, keinen Einfluss auf die LV besitzt, während einzelne Defekte, die starke Ausreißer darstellen, pathologische LV-Werte hervorrufen.¹⁰³ Hohe Werte (>6dB) zeigen pathologische Ergebnisse an.

3.4.3.2 *Blau/Gelb-Perimetrie*

Im Gegensatz zur achromatischen Perimetrie werden bei der Blau/Gelb-Perimetrie (BGP) durch einen gelben Hintergrund und blaue Reizmarken selektiv die Blauzapfen stimuliert. Sie konnte ebenfalls mit dem „Octopus-300“®-Perimeter durchgeführt werden. Anstatt des oben beschriebenen „G-1“-Programmes musste lediglich das entsprechende „cG-1“-Programm gewählt werden. Dieses stellt eine gelbe Umfeldhelligkeit (100cd/m²) her und projiziert blaue Lichtpunkte unterschiedlicher Intensität für jeweils 200 ms. Die weiteren Bedingungen, der Ablauf und der Aufbau des Befundbogens entsprechen dem der achromatischen Perimetrie. Es werden also auch die gleichen Kenngrößen bestimmt, wobei hier andere Referenzbereiche gelten.

3.4.3.3 *Flimmerperimetrie*

Bei diesem perimetrischen Test wurde das Pulsar®-Perimeter der Firma Haag-Streit International verwendet. Mit Hilfe dieses Gerätes kann die Kontrastempfindlichkeit für bewegliche Flimmerreize gemessen werden.

Der Ablauf war ähnlich strukturiert wie bei der Untersuchung mit dem „Octopus-300“®. Anfangs wurden die Daten des Probanden eingegeben und das nicht zu untersuchende Auge abgedeckt. Bei erforderlicher Nahkorrektur behielt der Versuchsteilnehmer seine Brille während der Untersuchung auf. Auf einem 19 Zoll Bildschirm, der sich in ca. 30 cm Entfernung befand, wurden nun Reizmarken präsentiert. Der Proband musste während der Untersuchung einen zentralen Punkt auf dem Monitor fixieren und wahrgenommene Testmarken durch das Drücken eines Joystick-Knopfes bestätigen. Der Joystick befand sich vor dem Bildschirm auf dem Untersuchungstisch (Abbildung 12). Vor jeder Untersuchung wird von dem Pulsar-Perimeter automatisch eine Monitor-Kalibrierung durchgeführt, um eine gleichbleibende Qualität der Untersuchungsbedingungen zu gewährleisten.

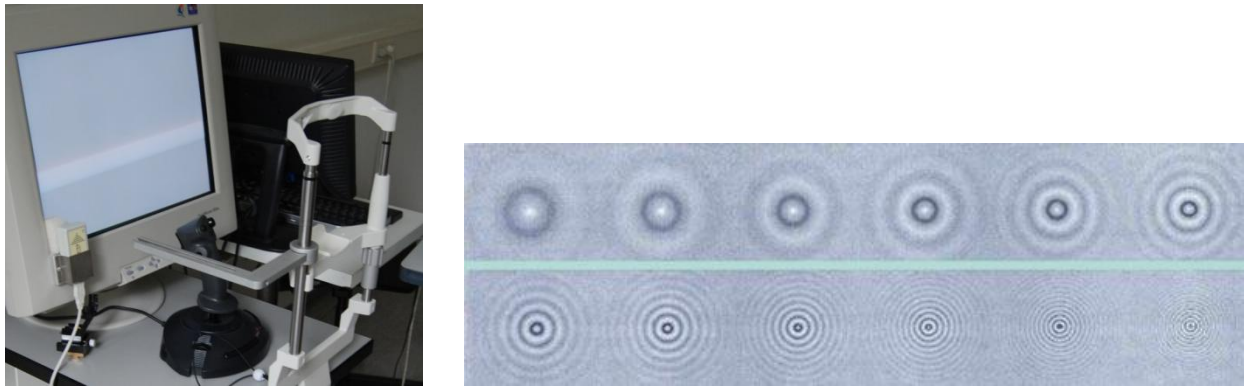


Abbildung 12: Pulsar-Perimeter (links) und Ringmuster der Reizmarke (rechts)

Den Stimulus stellt bei der Flimmerperimetrie ein bewegtes Ringmuster dar, welches eine zeitliche Modulation von 30 Hz und eine Größe von 5° aufweist. Die Amplitude nimmt zur Peripherie hin ab. Die Impulsform des Stimulus kann hinsichtlich der räumlichen Auflösung Werte von 0,5 bis 6,3 cycl/deg (Kreise/Perioden pro Grad) in 12 logarithmischen Abstufungen und bezüglich des Kontrastes Werte von 3% bis 100% in 32 logarithmischen Abstufungen annehmen. Die Reizmarke wird bei dem verwendeten CP-T30W-Programm (TOP-Strategie) an 66 Punkten jeweils 500 ms dargestellt, wobei das geprüfte Gesichtsfeld den Bereich von 30° nasal/temporal und 24° superior/inferior umfasst. Die Hintergrundbeleuchtung des Bildschirms beträgt 100 asb (ca. $31,8 \text{ cd/m}^2$).

Am Ende der Untersuchung wurde wieder ein Befundbogen vom angeschlossenen PC erstellt und ausgedruckt. Dem Ausdruck kann neben den technischen Daten und den Angaben zur Person die ermittelten Kennwerte entnommen werden. Dabei handelt sich erneut um die mittlere Empfindlichkeit (MS) und den mittleren Defekt (MD). Der Wert der Verlustvarianz wird hier als Quadratwurzel angegeben (sLV =square root of loss variance). Als Qualitätsindikatoren werden die falsch-positiven und falsch-negativen Fangfragen und die Fixierfehler verwendet. Zusätzlich sind eine Schwellenwert-, Graustufen- und Vergleichsgrafik sowie die kumulative Defektkurve abgebildet.

3.4.4 Messung des Augeninnendruckes und der okulären Pulsamplitude

Der intraokulare Druck (IOD) wurde mittels zwei verschiedener Verfahren gemessen. Während die Applanationstonometrie nach Goldmann eine bewährte Methode ist, die als Goldstandard für die IOD-Messung gilt, stellt die dynamische Konturtonometrie ein neuartiges Verfahren dar, mit dem gleichzeitig die okuläre Pulsamplitude ermittelt werden kann. Mit beiden Tonometern wurden jeweils drei Werte erhoben und daraus der Mittelwert berechnet. Auch hier wurde die Reihenfolge der beiden Messmethoden variiert, um den Reihenfolgeeffekt zu vermeiden.

3.4.4.1 *Applanationstonometrie nach Goldmann*

Dem Versuchsteilnehmer wurden fluoreszeinhaltige und anästhesierende Augentropfen (Thilorbin®, Alcon Pharma GmbH, Freiburg) verabreicht. Anschließend konnte das Druckkörperchen auf die Hornhaut aufgesetzt werden. Bei dem Blick durch die Spaltlampe konnten unter Kobaltblaulicht zwei Fluoreszeinhalbkreise erkannt werden (Abbildung 13). Der Druck auf die Kornea wurde solange erhöht oder erniedrigt, bis die beiden gelblichen Innenmenisci sich berührten. Daraufhin konnte der Druckwert abgelesen werden. Als physiologisch gelten Werte zwischen 10-21 mmHg.

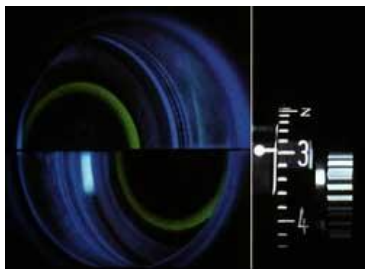


Abbildung 13: Fluoreszeinhalbkreise bei der Augeninnendruckmessung nach Goldmann

3.4.4.2 *Dynamische Konturtonometrie*

Die dynamische Konturtonometrie (DCT) wurde mit dem Gerät Pascal® der Firma Swiss Microtechnology AG Port, Schweiz, durchgeführt. Das DCT-Gerät ist an einer Spaltlampe angebracht (Abbildung 14).



Abbildung 14: Untersuchung mittels dynamischer Konturtonometrie (links), Messkölbchen des DCT-Gerätes (rechts)¹⁰⁴

Der Proband wurde aufgefordert, den Kopf auf der Kinnstütze zu positionieren, die Augen weit zu öffnen und möglichst ruhig sitzen zu bleiben. Das Messkölbchen der Apparatur wurde auf die

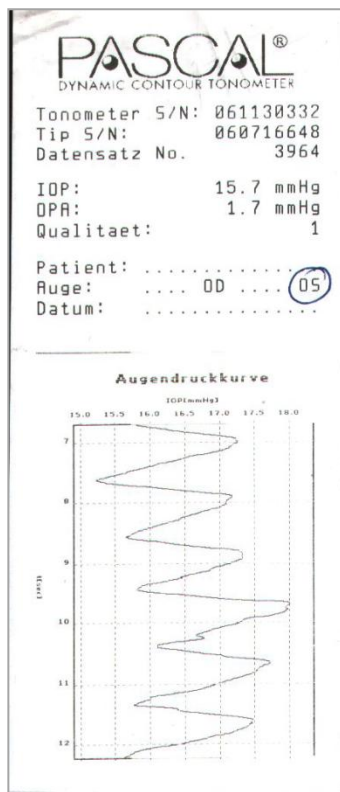


Abbildung 15:
Befundausdruck DCT

Kornea des zu untersuchenden Auges aufgesetzt. Dies bewirkte eine automatische und kontinuierliche Messung der aktuellen IOD-Werte. Durch den Krümmungsradius des Druckkörperchens von 10,5 mm wurde die Hornhaut in eine Form gebracht, welche sie natürlicherweise spannungsfrei annehmen sollte, wenn der intra- und extraokulare Druck übereinstimmen. Der Druck, den das Messkölbchen dafür aufbringen musste, entsprach dann dem IOD. Über eine digitale Anzeige und über ein akustisches Signal, dessen Frequenz sich an die gemessenen Druckwerte anpasst, konnte die Messung kontrolliert werden. Bei unzureichendem Kontakt des Messköpfchens mit der Hornhaut brach das Signal ab. In solchen Fällen musste die Untersuchung wiederholt werden. Das Ende einer erfolgreichen Messung wurde durch einen dreimal ertönenden Piepton signalisiert. Die Ergebnisse wurden ausgedruckt. Neben dem IOD-Wert und der okulären Pulsamplitude wurde die Ergebnisqualität (Q1-6, 1=sehr gut, 6=ungenügend) angegeben, die u.a. von der Kontinuität des Auflagedrucks und des Hornhautkontaktes abhängig ist (Abbildung 15). Für die Untersuchungen wurden nur Mes-

sungen mit einer Qualität Q1 verwendet. Eine ausführlichere Beschreibung der Bedeutung der DCT findet sich unter 5.3.3.

3.4.5 Spaltlampenuntersuchung

Zur Beurteilung der vorderen Augenabschnitte wurde die Spaltlampe BQ 900 (Haag-Streit, Schlieren, Schweiz) verwendet. Mit Hilfe der indirekten Ophthalmoskopie (+90 Dioptrien-Linse, Volk, USA) wurden die tieferen Augenabschnitte untersucht und die Cup/Disk-Ratio (CDR) und der Fundus beschrieben. Die CDR drückt das Verhältnis der Exkavation (Aushöhlung) des Sehnervenkopfes zur Gesamtpapillenfläche aus. Die Beurteilung des Fundus erfolgte zum Ausschluss von bisher unbekanntem Augenerkrankungen, die die Ergebnisse verfälschen könnten.

3.5 Rheumatologische Untersuchung

Um das Kollektiv der Rheuma-Patienten bezüglich des Ausmaßes der Erkrankung zu charakterisieren, wurden verschiedene Parameter erhoben, die die Krankheitsaktivität und den Schweregrad der

Erkrankung beschreiben. Zusätzlich sollten auffällige ophthalmologische Untersuchungsergebnisse auf eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität hin untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden neben einer ausführlichen Anamnese die Parameter des sogenannten „Core Set“ erhoben. Hierbei handelt es sich um Kennwerte, die bei Patienten mit RA sowohl den aktuellen Zustand als auch relevante Veränderungen im Verlauf valide wiedergeben können. Das „Core Set“ setzt sich aus folgenden Indices zusammen.¹⁰⁵

- Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke („tender and swollen joint count“ = TJC und SJC)
- ein Laborparameter, der die akute-Phase-Reaktion angibt (= „Entzündungsparameter“, hier die Blutsenkungsgeschwindigkeit)
- Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und den Arzt („patient's and physician's global assessments of disease activity“)
- Patienteneinschätzung der Funktionskapazität („patient's assessment of physical function“)
- subjektives Schmerzempfinden („patient's assessment of pain“)

Die Einschätzung der Erkrankung durch den Patienten selbst („patient self-assessment“) wurde zusätzlich anhand mehrerer standardisierter Fragebögen ermittelt (siehe 3.5.6).

3.5.1 Rheumatologische Anamnese

Mit Hilfe der ACR-Kriterien wurde die Diagnose „Rheumatoide Arthritis“ überprüft (siehe 2.2.6). Hierbei galt, dass wenigstens einmal im Krankheitsverlauf mindestens 4 von 7 der Kriterien erfüllt sein mussten. Das Jahr der Erstdiagnose wurde erfasst, um die Krankheitsdauer zu ermitteln. Zusätzlich wurde die Morgensteifigkeit in Minuten, eine Beschreibung des aktuellen Zustandes und die Medikation dokumentiert.

3.5.2 Gelenkuntersuchung

Zur Untersuchung der Gelenke wurde der „28 Joint Count“ durchgeführt. Hierbei werden die auf Abbildung 16 gekennzeichneten Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit (TJC) und Schwellung (SJC) hin überprüft. Bei positivem Nachweis wird das entsprechende Gelenk gekennzeichnet. Die Untersuchung der 28 Gelenke hat sich als valides, zuverlässiges und praxisnahes Verfahren erwiesen, das umfassenderen „Joint Counts“ nicht unterlegen ist.^{106,107}

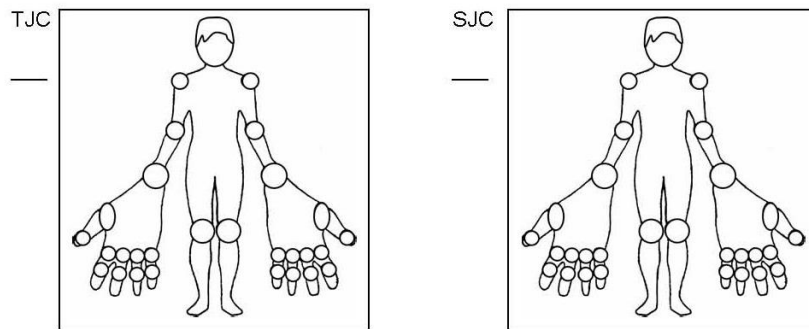


Abbildung 16: Gelenkschemafigur zur Dokumentation der Anzahl schmerzhafter (TJC) und geschwollener Gelenke (SJC)

3.5.3 Blutsenkungsgeschwindigkeit

Als Entzündungsparameter wurde die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) mittels S-Sedivetten® bestimmt. Auch wenn die BSG keine hohe Spezifität und Sensitivität für die RA aufweist, so stellt sie doch einen wichtigen Parameter zur Verlaufskontrolle der Erkrankung sowie zur Therapiekontrolle dar. Als pathologisch gelten bei Frauen Werte >20 mm/h und bei Männer >30 mm/h.¹⁰⁸

3.5.4 Disease Activity Score 28

Der Disease Activity Score (DAS) wurde Anfang der 90er Jahre entworfen und später zum DAS-28 weiterentwickelt.^{109,110} Er ermöglicht es, die klassischen Parameter der Krankheitsaktivität in einem einzigen Kennwert zusammenzufassen. Somit wird der Überblick bewahrt, Dynamiken im Krankheitsprozess werden schneller erkannt und der interpersonelle Vergleich erleichtert. Der DAS-28 hat sich im Laufe der Jahre sowohl in der klinischen und als auch in der forschenden Rheumatologie etabliert. Er hat sich als aussagekräftiger Index bezüglich der Krankheitsaktivität und des Krankheitsverlaufes bewährt. Für diese Kategorien gilt er heute als Standard-Messinstrument. Auch für die Beurteilung der Therapie wird der DAS-28 herangezogen.¹¹¹

Folgende Parameter werden zur Ermittlung des DAS-28 erhoben:

- Anzahl der druckschmerzhaften (TJC) und
- Anzahl der geschwollenen (SJC) Gelenke des „28 Joint Count“
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in der ersten Stunde in mm/h
- Einschätzung der Krankheitsaktivität in den letzten sieben Tagen durch den Patienten auf einer 100 mm visuellen Analogskala (general health = GH; entspricht „patient’s global assessments of disease activity“)

Mit Hilfe dieser Formel wird daraus der DAS-28 errechnet:

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

Es wird eine Punktzahl zwischen 2 und 10 erreicht. Für die Interpretation des Ergebnisses wird folgende Einteilung herangezogen¹¹¹:

- von 0 bis 2,6: Remission
- von 2,6 bis 3,2: geringe Krankheitsaktivität
- von 3,2 bis 5,1: mäßige Krankheitsaktivität
- oberhalb 5,1: hohe Krankheitsaktivität

3.5.5 Clinical Disease Activity Index

Ein weiteres Verfahren zur Messung der Krankheitsaktivität ist der Clinical Disease Activity Index (CDAI). Seine Etablierung ist im Vergleich zum DAS noch nicht so weit fortgeschritten. Dass es sich um ein valides Instrument zur Ermittlung der aktuellen Aktivität der RA handelt, konnte bereits nachgewiesen werden.^{112,113} Der große Vorteil dieses Indexes liegt in der zeitökonomischen und praxisnahen Erhebung, da keine Laborparameter benötigt werden.

Für die Berechnung des CDAIs wird die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Untersucher („investigator’s global Assessment of disease activity“ = IGA) und den Patienten selbst („patient’s global assessment of disease activity“ = PGA) auf einer visuellen Analog-Skala (VAS) von 10 cm ermittelt. Außerdem ist erneut die Anzahl der druckschmerzhaften (TJC) und geschwollenen Gelenke (SJC) erforderlich. Die Werte werden in folgende Formel eingesetzt:

$$CDAI = TJC + SJC + PGA \text{ (in cm)} + IGA \text{ (in cm)}$$

Auch hier sind Grenzwerte zur Interpretation des Ergebnisses definiert¹¹⁴:

- von 0 bis 2,8: Remission
- von 2,8 bis 10: geringe Krankheitsaktivität
- von 10 bis 22: mäßige Krankheitsaktivität
- oberhalb 22: hohe Krankheitsaktivität

3.5.6 Instrumente der Selbsteinschätzung

Selbstbeurteilungs-Parameter zeichnen sich durch eine hohe Aussagekraft bezüglich der Schwere, Progression und Mortalität einer RA aus. Teilweise sind sie sogar den laborchemischen und radiologischen Messwerten überlegen.^{115,116} Sie stellen die einfachste und effektivste Methode zur Erhebung wichtiger Langzeitdaten dar.¹¹⁶

3.5.6.1 Patienteneinschätzung von Schmerz und Krankheitsaktivität

Um das aktuelle subjektive Schmerzniveau sowie die Krankheitsaktivität („patient's assessment of pain and disease activity“) zu erfassen, sollte der Patient diese Parameter auf einer 11-stufigen numerischen Rating-Skala (NRS-11) einschätzen. Es können jeweils Werte von 0 („keine Schmerzen“ bzw. „nicht aktiv“) bis 10 („unerträgliche Schmerzen“ bzw. „sehr aktiv“) angegeben werden. Im Vergleich zur klassischen „visuellen Analog-Skala“ (VAS) ist die Verwendung einer NRS methodisch einfacher und das Ergebnis unabhängiger vom Bildungsgrad der Probanden, während sich Validität und Reliabilität kaum unterscheiden.^{117,118}

3.5.6.2 Funktionsfragebogen Hannover

Dieser vollstandardisierte Fragebogen dient zur Einschätzung der Funktionskapazität des Patienten. Im deutschen Sprachraum ist seine Anwendung im Bereich der Rheumatologie weit verbreitet. Entwickelt wurde er bereits vor über 20 Jahren und hat sich seitdem als valider und zuverlässiger Test bewährt.¹¹⁹

Der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) besteht aus 18 Items. Das Ziel ist es, die durch die rheumatische Erkrankung bedingte Funktionseinschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens zu ermitteln. Die Fragen befassen sich daher mit Bereichen wie Körperpflege, Mobilität, Heben und Tragen von Gegenständen, An- und Ausziehen. Es sind jeweils drei Antwortmöglichkeiten gegeben, wobei die Punkte wie folgt vergeben werden: „Ja“ = 2 Punkte; „Ja, aber nur mit Mühe“ = 1 Punkt, „Nein, oder nur mit fremder Hilfe“ = 0 Punkte. Anschließend erfolgt die Berechnung nach folgender Formel:

$$\text{Funktionskapazität (\%)} = \frac{\text{Erreichte Punktzahl} \times 100}{2 \times \text{Anzahl der gültigen Antworten}}$$

Es sind Werte von 0% bis 100% möglich. Ein niedriger Prozentsatz drückt eine große Einschränkung beim Verrichten alltäglicher Aufgaben aus, während hohe Werte eine gut erhaltene Funktionskapazität beschreiben.

3.5.6.3 Health Assessment Questionnaire Disability Index

Ein weiterer Parameter, der die Funktionseinschränkung bei Patienten mit RA beschreibt, ist der Health Assessment Questionnaire (HAQ) Behinderungsindex. Der zur Ermittlung des Index benötigte HAQ-Fragebogen wurde 1980 erstmals publiziert.¹²⁰ Heutzutage ist er das weltweit am meisten eingesetzte Instrument zur Messung der Funktionskapazität. Seine Validität und Reliabilität wurde in

vielen Studien untersucht und belegt.¹²¹⁻¹²³ Im Vergleich zum FFbH ist der HAQ stärker etabliert und besser erforscht.

Der Patient bewertet auch hier seine Fähigkeit, Tätigkeiten in alltäglichen Funktionsbereichen durchzuführen. Dabei werden 20 Fragen auf die folgenden acht Kategorien aufgeteilt: Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, persönliche Hygiene, Gegenstände reichen, Greifen, weitere Tätigkeiten. Die vier Antwortmöglichkeiten werden wie folgt bewertet: „Ohne Schwierigkeiten“ = 0 Punkte, „Mit leichten Schwierigkeiten“ = 1 Punkt, „Mit großen Schwierigkeiten“ = 2 Punkte, „Konnte ich nicht“ = 3 Punkte. Gibt der Patient an, in einem Bereich die Hilfe von anderen zu benötigen oder ein Hilfsmittel einzusetzen, so wird die Punktzahl in dieser Kategorie auf 2 (= „Mit großen Schwierigkeiten“) erhöht. Anschließend werden nur die höchsten Punktwerte der jeweiligen Kategorie addiert und die Summe durch 8 geteilt. Das Ergebnis ist der HAQ-Behinderungsindex (Disability Index = HAQ-DI), der den Grad der Einschränkung wiedergibt und Werte zwischen 0 und 3 annehmen kann. Bei der Interpretation des HAQ-ID wird diese Bandbreite in drei Bereiche eingeteilt¹²²:

- Werte zwischen 0 und 1: geringe bis moderate Funktionseinschränkung
- Werte zwischen 1 und 2: moderate bis starke Funktionseinschränkung
- Werte zwischen 2 und 3: starke bis sehr starke Funktionseinschränkung

3.5.6.4 *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*

Der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) Fragebogen wird bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis eingesetzt, um die mit der Erkrankung einhergehende Erschöpfungssymptomatik (= Fatigue) zu ermitteln. Fatigue wird als ein anhaltendes überwältigendes Gefühl der Erschöpfung einhergehend mit eingeschränkter physischer und mentaler Leistungsfähigkeit beschrieben. Bis zu 90% der RA-Patienten erleben im Laufe der Erkrankung diese Symptomatik, die die Lebensqualität stark einschränken kann.¹²⁴ Der FACIT-F wurde 1997 aus dem FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General), der bei Krebspatienten angewendet wird, entwickelt.^{125,126} Es konnte nachgewiesen werden, dass dieses Instrument valide und gegenüber Veränderungen sensitiv ist.¹²⁷

Der Fragebogen setzt sich aus 13 Fragen zusammen, die sich mit Schwäche- und Ermüdungsgefühlen und daraus resultierenden Einschränkungen im Alltag befassen. Die Beantwortung erfolgt auf einer 4-Punkte-Skala („Überhaupt nicht“ = 0 Punkte, „Ein wenig“ = 1 Punkt, „Mäßig“ = 2 Punkte, „Ziemlich“ = 3 Punkte, „Sehr“ = 4 Punkte). Die Punkte werden addiert und die Summe gibt den Grad der Fatigue-Symptomatik an. Bei einem Bereich von 0 bis 52 spiegeln niedrige Werte eine geringe und hohe Punktzahlen eine starke Erschöpfung wider.

3.6 Statistische Auswertung

Zunächst wurden die Untersuchungsdaten tabellarisiert (Software Excel® 2007, Microsoft®), um die deskriptiven Werte wie Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Spannweite, Standardabweichung und mittlere absolute Abweichung zu berechnen.

Anschließend wurden die Tabellen in das Statistikprogramm „R“® (Version 2.12.1) importiert, mit dessen Hilfe der Vergleich der drei Stichproben (Kontroll-, Hypertonie- und RA-Gruppe) erfolgte. Hierfür wurde im ersten Schritt eine Boxplot-Darstellung generiert, aufgrund derer entschieden werden konnte, ob es sich um eine normalverteilte Grundgesamtheit handelt. War dies der Fall, so wurde eine einfache Varianzanalyse angeschlossen. Dieser parametrische Test dient dem Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Stichproben.

Das Vorliegen eines solchen signifikanten Unterschiedes zog den Einsatz des paarweisen t-Tests nach sich. Hiermit konnte präzisiert werden, welche der drei Gruppen sich untereinander unterscheiden.

Zeigte sich jedoch keine Normalverteilung, so folgte die Anwendung von nicht-parametrischen Rangsummentests, bei denen die Prüfgrößen nicht aus den Original-Messwerten, sondern aus deren Rangzahlen bestimmt werden. Ein solcher Rangsummentest ist der Kruskal-Wallis-Test, mit dessen Hilfe geprüft wurde, ob sich die nicht normalverteilten Stichproben signifikant voneinander unterscheiden. Dieses Verfahren stellt somit das Pendant zur Varianzanalyse dar.

Konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, schloss sich der Wilcoxon Test für unabhängige Stichproben (Mann-Whitney Test) an. Hiermit wurde ersichtlich, zwischen welchen Gruppen genau sich der Unterschied befand. Dieser Test basiert ebenfalls auf Rängen und entspricht dem t-Test für unverbundene Stichproben.

Für den Gruppenvergleich der Fangfragen und der Fixierfehler wurde der exakte Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewendet. Da diese Parameter als Bruch ausgedrückt wurden, deren Zähler (Anzahl der falsch beantworteten Fragen) zum Großteil 0 war, wären die Informationen im Nenner (Anzahl der gestellten Fragen) bei Umrechnung in eine Dezimalzahl verlorengegangen, denn das Ergebnis würde unabhängig von der Größe des Nenners immer 0 lauten. Daher erfolgte zuerst eine Aufteilung in richtig und falsch beantwortete Fangfragen bzw. richtige und fehlerhafte Fixierung. Hieraus wurde eine Kreuztabelle/Kontingenztabelle erstellt und anschließend der p-Wert ermittelt.

Das globale Signifikanzniveau (α_{glob}) wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Wird ein signifikantes Ergebnis ermittelt bedeutet dies, dass sich zwei Gruppen voneinander unterscheiden und entspricht der

Alternativhypothese (H_A). Die Nullhypothese (N_0) lautet demnach, dass sich die Gruppen *nicht* voneinander unterscheiden.

Aufgrund des multiplen Testens wurde eine Adjustierung nach Bonferroni-Holm durchgeführt, um auf diese Weise eine Alpha-Fehler-Kumulierung abzuwenden. Es sollte verhindert werden, dass fälschlicherweise ein Unterschied zwischen den Stichproben festgestellt wird (Alpha-Fehler). Die p-Werte der drei durchgeführten Paarvergleiche wurden hierfür in aufsteigender Reihenfolge sortiert (p_1 bis p_3). Für jeden p-Wert wurde nun ein spezifisches Signifikanzniveau (α_1 - α_3) anhand der Formel $\alpha_1 = \alpha_{\text{glob}}/n$, $\alpha_2 = \alpha_{\text{glob}} /n-1$, $\alpha_3 = \alpha_{\text{glob}} /n-2$ ermittelt ($n = \text{Anzahl der Paarvergleiche} = 3$). Im nächsten Schritt wurde geprüft, ob $p_1 < \alpha_1$ ist. War dies nicht der Fall, hatte sich für alle drei Tests die Nullhypothese bestätigt. Traf es jedoch zu, konnte für p_1 die Alternativhypothese angenommen werden. Das gleiche Vorgehen wurde anschließend nacheinander für p_2 und p_3 angewendet.

Wurde beim Paarvergleich ein signifikanter Unterschied detektiert, erfolgte die Überprüfung einer möglichen statistischen Abhängigkeit des entsprechenden Parameters mit den Krankheitsaktivitäts-Indices (HAQ-DI, DAS 28, BSG, Krankheitsdauer) und den Blutdruckwerten (MAD, RR systolisch und diastolisch). Waren die Stichproben normalverteilt, wurde der Korrelationskoeffizient (r) nach Pearson berechnet. Lag keine Normalverteilung vor, erfolgte die Ermittlung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Es galten folgende Grenzwerte bei der qualitativen Beurteilung:

- $r \leq 0,2$ keine statistische Bedeutung
- $0,2 < r \leq 0,4$ schwache Korrelation
- $0,4 < r \leq 0,75$ mittlere Korrelation
- $r > 0,75$ starke Korrelation

Die Auswahl der Tests, sowie die statistischen Berechnungen entstanden in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. R. Schlittgen, Institut für Statistik und Ökonometrie der Universität Hamburg.

4 Ergebnisse

4.1 Biophysische Parameter, Alters- und Geschlechterverteilung

Für die Studie konnten insgesamt 26 Hypertonie-Patienten, 20 Patienten mit Rheumatoider Arthritis und 22 Kontrollprobanden gewonnen werden. In allen Gruppen befanden sich mehr weibliche als männliche Versuchsteilnehmer, wobei die ungleiche Geschlechterverteilung in der RA-Gruppe am stärksten ausgeprägt war (Tabelle 5).

Für den statistischen Vergleich der Altersverteilung wurde der Kruskal-Wallis Test angewendet, da keine Normalverteilung vorlag. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen. Im Gegensatz dazu waren die Stichproben bezüglich des Body Mass Index (BMI), des mittleren arteriellen Drucks (MAD), des systolischen und diastolischen Blutdrucks normalverteilt, so dass eine Varianzanalyse durchgeführt wurde. Der ermittelte p-Wert in den vier zuletzt genannten Kategorien war $<0,05$.

Tabelle 5: Geschlechter-, Altersverteilung, Body Mass Index (BMI) und mittlerer arterieller Druck (MAD) im Gruppenvergleich

		Hypertonie-Patienten	RA-Patienten mit aHT	Kontrollgruppe
Geschlechterverteilung w : m	Absolute Anzahl	18 : 8	18 : 2	13 : 9
	Prozentuale Anzahl	69% : 31%	90% : 10%	59% : 41%
Alter in Jahren	Anzahl	26	20	22
	Mittelwert	52,88	55	52,41
	Median	53	56,5	52
	Minimum	45	43	49
	Maximum	60	60	59
	Spannweite	15	17	10
	STD	4,78	4,30	2,95
	MAD	3,97	3,1	2,30
	Kruskal-Wallis	p = 0,05675		
BMI	Mittelwert	28,54	30,46	24,39
	Median	28,16	30,83	24,39
	Minimum	20,90	19,78	19,20
	Maximum	38,57	39,06	32,70
	Spannweite	17,66	19,28	13,50
	STD	4,72	5,34	3,64
	MAD	3,98	4,21	2,80
	Varianzanalyse	p = 0,0002091		
MAD	Mittelwert	103,01	102,16	94,17
	Median	100	103,3	93,3
	Minimum	83,3	83,3	80
	Maximum	133,3	120	108,3
	Spannweite	50	36,7	28,3
	STD	13,43	9,26	8,34
	MAD	11,45	7,45	6,52
	Varianzanalyse	p = 0,01351		
RR systolisch	Mittelwert	134,42	136	123,86
	Median	135	140	125
	Minimum	110	110	105
	Maximum	180	160	150
	Spannweite	70	50	45
	STD	17,68	13,14	12,24
	MAD	14,42	10,9	9,88
	Varianzanalyse	p = 0,01674		
RR diastolisch	Mittelwert	87,313	85,25	79,32
	Median	85	85	80
	Minimum	70	70	65
	Maximum	110	100	90
	Spannweite	40	30	25
	STD	12,27	8,35	7,12
	MAD	10,56	6,8	5,41
	Varianzanalyse	p = 0,01906		

Um eine Aussage darüber treffen zu können, zwischen welchen der drei Gruppen die signifikante Abweichung bestand, folgte für die Stichproben der BMI-, MAD-, systolischen und diastolischen RR-Werte die Anwendung des paarweisen t-Tests. Anschließend wurde mittels der Bonferroni-Holm-Adjustierung das jeweilige spezifische Signifikanzniveau ermittelt ($\alpha_1 = 0,016$, $\alpha_2 = 0,025$ und

$\alpha_3 = 0,05$). Hiernach zeigte sich ein signifikanter Unterschied nur zwischen der Kontrollgruppe und den Hypertonie- sowie RA-Patienten beim Vergleich des Body Mass Indexes (Tabelle 6).

Tabelle 6: statistischer Vergleich des Alters, BMIs (Body Mass Index) und MADs (mittlerer arterieller Druck)

	Hypertonie-Patienten + Kontrollgruppe	RA-Patienten + Kontrollgruppe	Hypertonie-Patienten + RA-Patienten
BMI p= paarweiser t-Test	0,0056	0,0002	0,1656
MAD p= paarweiser t-Test	0,019	0,039	0,793
RR systolisch p= paarweiser t-Test	0,033	0,030	0,721
RR diastolisch p= paarweiser t-Test	0,018	0,105	0,479

4.2 Charakteristika der Patientengruppen

4.2.1 Krankheitsdauer und Therapie der arteriellen Hypertonie

Für die Berechnung des p-Wertes bezüglich der Krankheitsdauer der arteriellen Hypertonie wurde der Wilcoxon Test verwendet, da keine Normalverteilung vorlag. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Tabelle 7).

Tabelle 7: Gruppe der Hypertonie- und RA-Patienten im statistischen Vergleich hinsichtlich Dauer der arteriellen Hypertonie (aHT) in Jahren

Dauer der aHT in Jahren	Hypertonie- Patienten	RA-Patienten
Anzahl	26	20
Mittelwert	7,63	9,83
Median	5	7,5
Minimum	1	1
Maximum	34	30
Spannweite	33	29
STD	7,59	8,12
MAD	5,39	6,54
Wilcoxon Test	p = 0,3272	

Hinsichtlich der Therapie der arteriellen Hypertonie erfolgte eine Einteilung in Monotherapie, Zweifach- und Dreifach-Kombination (Tabelle 8). Es wurde ersichtlich, dass die Therapieformen in beiden Patientengruppen ähnlich verteilt waren. So galt für beide Kollektive, dass die Mehrheit mit nur einem Medikament behandelt wurde, ungefähr ein Drittel zwei verschiedene Antihypertensiva erhielt und der Rest eine Dreifach-Kombination benötigte. Während in der Monotherapie nur die drei Wirkstoffklassen Betablocker, ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) angewendet

wurden, kamen bei der Kombination von zwei oder drei Antihypertonika zusätzlich Diuretika und Kalziumantagonisten zum Einsatz.

Tabelle 8: kategorisierte Übersicht der Therapie der arteriellen Hypertonie

Therapie der arteriellen Hypertonie	Hypertonie-Patienten	RA-Patienten
Monotherapie:		
Betablocker	4	4
ACE-Hemmer	5	5
ARB	2	2
Total	11 (42%)	11 (55%)
Zweifach-Kombination:		
Betablocker + ACE-Hemmer	5	2
Betablocker + ARB	1	1
Diuretikum + Betablocker	1	2
Diuretikum + Ca-Antagonist		1
Diuretikum + ARB		1
Diuretikum + ACE-Hemmer	1	
ACE-Hemmer + Ca-Antagonist	2	
Total	10 (38%)	7 (35%)
Dreifach-Kombination:		
Betablocker + ACE-Hemmer + Diuretikum	2	1
Betablocker + ARB + Diuretikum	2	1
ARB + Ca-Antagonist + Diuretikum	1	
Total	5 (19%)	2 (10%)

4.2.2 Patienten mit Rheumatoider Arthritis

4.2.2.1 Krankheitsdauer und Therapie der Rheumatoiden Arthritis

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Rheumatoiden Arthritis lag bei $11,2 \pm 9,08$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) Jahren (Tabelle 9).

Tabelle 9: deskriptive Statistik der Krankheitsdauer der Rheumatoiden Arthritis in Jahren

Dauer der RA in Jahren	RA-Patienten
Anzahl	20
Mittelwert	11,2
Median	9
Minimum	1
Maximum	30
Spannweite	29
STD	9,08
MAD	7,34

Die Therapieformen bezüglich der RA wurden in fünf verschiedene Kategorien eingeteilt (Tabelle 10). Die Hälfte der Patienten erhielt demnach als Basistherapie ausschließlich Methotrexat (MTX) in wöchentlicher Administration. Ein Fünftel wurde mit einem Biologikum mit oder ohne MTX thera-

piert. Das übrige Drittel erhielt Glukokortikoide, eine Kombination aus MTX und Glukokortikoiden oder eine immunmodulatorische DMARD-Therapie ohne MTX.

Tabelle 10: kategorisierte Übersicht der Therapie der Rheumatoiden Arthritis

Therapie der RA	RA-Patienten
Glukokortikoide	1 (5%)
DMARD-Therapie \neq MTX	3 (15%)
MTX	10 (50%)
MTX mit Glukokortikoiden	2 (10%)
Biologika-Therapie	4 (20%)

4.2.2.2 Laborwerte

Bei der Interpretation der CCP-Antikörper-Titer ist zu beachten, dass insgesamt drei unterschiedliche Normgrenzen gelten ($<25\text{U/l}$: $n = 4$, $<7\text{U/l}$: $n = 5$, $<2,9$: $n = 12$). Dies ist dadurch zu erklären, dass verschiedene Labordatenbanken abgefragt wurden (siehe 3.2.1). Außerdem ist die CCP-AK-Diagnostik ein relativ junges Verfahren, so dass es zur Zeit der Studie noch kein etabliertes Testkit gab und verschiedene ausprobiert wurden. Um dennoch eine Vergleichbarkeit der CCP-Werte zu ermöglichen, wurden diese in Relation zur oberen Grenze des Normbereichs gesetzt und als ein Vielfaches dessen ausgedrückt (Tabelle 11). Der durchschnittliche Wert dieser relativen CCP-Erhöhung lag bei $31,58 \pm 42,62$. Zusätzlich wurde das Vorhandensein des Rheumafaktors (RF) dokumentiert. Bei 12 (60%) Patienten lag ein positiver Nachweis vor, vier (20%) Patienten waren seronegativ und bei den restlichen 20% blieb der RF-Status unbekannt. Für die BSG ergab sich ein Mittelwert von $15,3 \pm 8,3$.

Tabelle 11: CCP-AK-Titer und oberer Normwert, relative CCP-Erhöpfung, Rheumafaktor und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) im Einzelnen

Rheuma-Patient	CCP-AK-Titer in U/l	Normwert in U/l	relative CCP-Erhöpfung	Rheumafaktor	BSG in mm/h
R01	868	25	34,72	positiv	12
R02	200	7	28,57	positiv	28
R03	180	2,9	62,07	positiv	6
R04	45,8	2,9	15,79	negativ	23
R05	7,2	2,9	2,48	positiv	20
R06	328	2,9	113,1	unbekannt	26
R07	859	7	122,71	positiv	6
R08	8,5	2,9	2,93	unbekannt	12
R09	5,1	2,9	1,76	unbekannt	4
R10	14,3	7	2,04	positiv	5
R11	34	7	4,86	positiv	24
R12	185,8	2,9	64,07	positiv	16
R13	29,6	25	1,18	negativ	18
R14	63,2	2,9	21,79	positiv	2
R15	3,9	2,9	1,34	negativ	10
R16	24	7	3,43	negativ	16
R17	362	2,9	124,83	positiv	20
R18	29,8	2,9	10,28	unbekannt	20
R19	313	25	12,52	positiv	28
R20	3,4	2,9	1,17	positiv	10

4.2.2.3 Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivität der RA wurde anhand des Disease Activity Score 28 (DAS-28) und des Clinical Disease Activity Index (CDAI) gemessen. In Tabelle 12 und Tabelle 13 werden die ermittelten Werte in den jeweiligen Aktivitätskategorien (vergleiche 3.5.4 und 3.5.5) aufgeteilt. Daraus lässt sich erkennen, dass sich die RA-Gruppe mehrheitlich aus Patienten mit einer hohen Aktivität der Erkrankung zusammensetzte. So wiesen 55% der RA-Probanden einen DAS-28-Wert oberhalb von 5,1 auf. Der Mittelwert lag hingegen bei $4,88 \pm 1,8$ und somit in der Kategorie „mäßige Aktivität“.

Tabelle 12: deskriptive Statistik des Disease Activity Score 28 (DAS-28) nach Kategorien

DAS-28	keine Aktivität 0-2,60	geringe Aktivität 2,61-3,20	mäßige Aktivität 3,21-5,10	hohe Aktivität >5,10	Total
Anzahl	4 (20%)	0 (0%)	5 (25%)	11 (55%)	20
Mittelwert	1,99		4,37	6,15	4,88
Median	2,07		4,68	6,22	5,22
Minimum	1,25		3,24	5,19	1,25
Maximum	2,58		5,1	7,48	7,48
Spannweite	1,33		1,86	2,29	6,23
STD	0,61		0,75	0,75	1,80
MAD	0,49		0,60	0,61	1,43

Die Auswertung des CDAIs ergab, dass 70% der RA-Patienten eine hohe Aktivität der RA aufweisen. Für das arithmetische Mittel wurde ein Wert von $29,33 \pm 18,63$ berechnet, der ebenfalls in diese Kategorie fällt (Tabelle 13).

Tabelle 13: deskriptive Statistik des Clinical Disease Activity Index (CDAI) nach Kategorien

CDAI	keine Aktivität 0,0 - 2,80	geringe Aktivität 2,81 – 10,0	mäßige Aktivität 10,1 – 22,0	hohe Aktivität >22,0	Total
Anzahl	2 (10%)	3 (15%)	1 (5%)	14 (70%)	20
Mittelwert	0,25	7,53	10,9	39,46	29,33
Median	0,25	7,5	10,9	36,65	30,35
Minimum	0	6,4	10,9	26,3	0
Maximum	0,5	8,7	10,9	60,2	60,2
Spannweite	0,5	2,3	0	33,9	60,2
STD	0,35	1,15	-	11,42	18,63
MAD	0,25	0,78	-	9,43	14,74

4.2.2.4 Auswertung der Selbstbeurteilungsparameter

Tabelle 14 zeigt alle erhobenen Selbstbeurteilungsparameter im Überblick. Es wird ersichtlich, dass sich bei jedem Index sowohl der Mittelwert als auch der Median im mittleren Drittel des Referenzbereiches befinden. Zur genaueren Darstellung der Werteverteilung wurden Säulendiagramme erstellt (Abbildung 17, Abbildung 18, Abbildung 19).

Tabelle 14: deskriptive Statistik der Selbstbeurteilungsparameter

Selbstbeurteilungsparameter	NRS-Schmerz	NRS-Krankheitsaktivität	FFbH in %	HAQ	FACIT-F	MST in Minuten
Anzahl	20	20	20	20	20	20
Mittelwert	5,05	4,45	58,04	1,48	23,35	51
Median	5	5	62,46	1,56	18	48,75
Minimum	0	0	2,7	0	5	0
Maximum	10	8	100	3	46	150
Spannweite	10	8	97,3	3	41	150
STD	2,7	2,89	0,27	0,84	13,16	49,65
MAD	2,16	2,41	0,23	0,70	11,42	36,75
Referenzbereich	0-10	0-10	0-100	0-3	0-52	

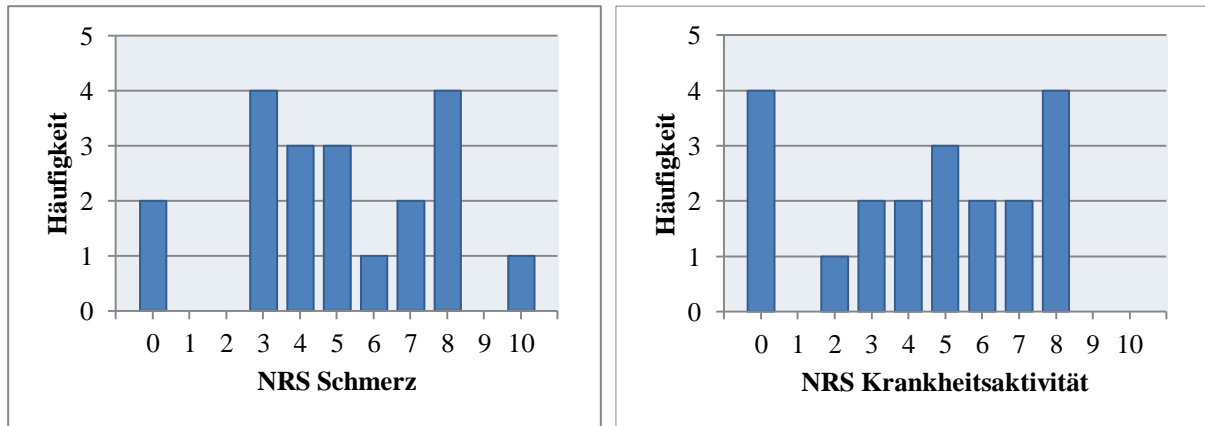


Abbildung 17: Werteverteilung der NRS(numerische Rating-Skala) Schmerz und Krankheitsaktivität

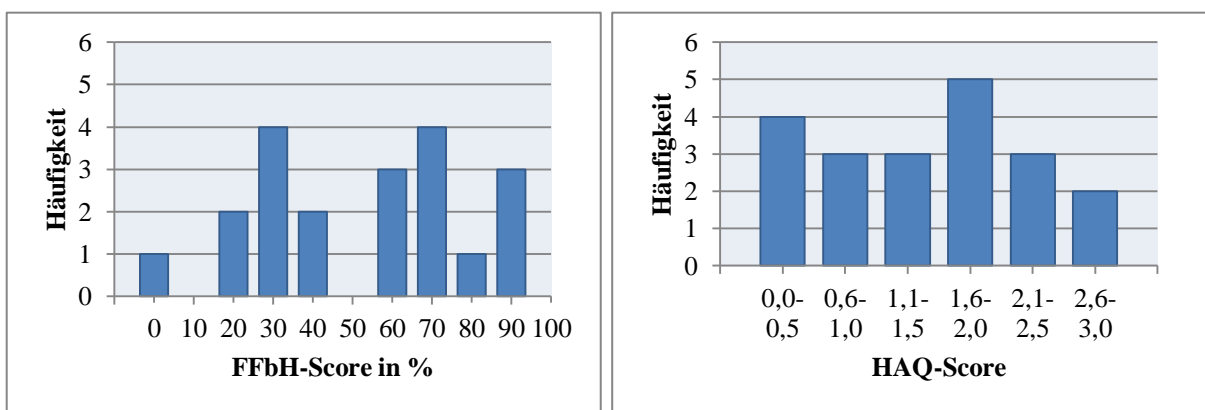


Abbildung 18: Werteverteilung des Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) Scores und des Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

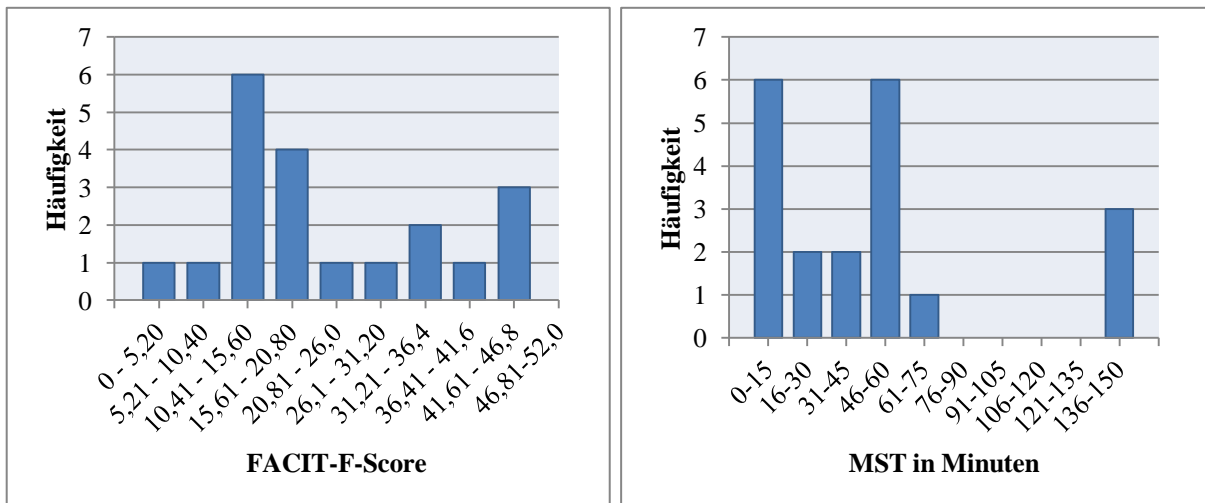


Abbildung 19: Werteverteilung des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) Scores und der Morgensteifigkeit (MST)

4.3 Ophthalmologische Befunde

Aufgrund der strengen Ausschlusskriterien lagen alle ophthalmologischen Befunde im Normbereich. Für den Vergleich der drei Probandengruppen wurde für das sphärische Äquivalent der Kruskal-Wallis Test durchgeführt, da keine Normalverteilung der Werte vorlag. Bei der Ermittlung der Cup/Disk-Ratio (CDR) wurde in allen drei Gruppen mehrfach der gleiche Wert gemessen. Somit ist von einer Bindung auszugehen und trotz Normalverteilung der Kruskal-Wallis-Test anzuwenden. Gleiches galt für die mittels Goldmann-tonometer gemessenen intraokularen Drücke. Es konnte für keinen der Parameter ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 15).

Tabelle 15: sphärisches Äquivalent, Cup/Disk-Ratio (CDR) und mit dem Goldmann-tonometer ermittelter intraokularer Druck (IOD) im Gruppenvergleich

		Hypertonie-Patienten	RA-Patienten	Kontrollgruppe
sphärisches Äquivalent [dpt]	Anzahl	26	20	22
	Mittelwert	-0,85	-0,68	-0,49
	Median	-0,38	-0,50	-0,38
	Minimum	-4	-4,5	-3,25
	Maximum	2	1,25	2
	Spannweite	6	5,75	5,25
	STD	1,51	1,61	1,09
	MAD	1,25	1,28	0,76
	Kruskal-Wallis	p = 0,8377		
CDR (Cup/Disk - Ratio)	Mittelwert	0,42	0,37	0,39
	Median	0,48	0,38	0,38
	Minimum	0,1	0	0,1
	Maximum	0,6	0,6	0,6
	Spannweite	0,5	0,6	0,5
	STD	0,18	0,21	0,14
	MAD	0,15	0,18	0,12
	Kruskal-Wallis	p = 0,6089		
IOD [mmHg] mittels Goldmann-tonometer	Mittelwert	13,20	12,45	12,38
	Median	12,83	12,67	12,16
	Minimum	7	8,66	9,33
	Maximum	18	17	17,33
	Spannweite	11	8,34	8
	STD	2,75	2,29	2,55
	MAD	2,20	1,82	2,20
	Kruskal-Wallis	p = 0,4325		

Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests für die unkorrigierten und die korrigierten Visus- und logMAR-Werte waren identisch, da der Test auf Rängen basiert. Diese verändern sich durch die logarithmische Umrechnung der Visus- zur logMAR-Einheit nicht. Eine wesentliche Abweichung der Stichproben ließ sich für den korrigierten Visus bzw. logMAR feststellen (Tabelle 16). Nach Durchführung des Wilcoxon Tests und der Bonferroni-Holm-Adjustierung ergab sich jedoch kein Nachweis eines signifikanten Unterschiedes (Tabelle 17).

Tabelle 16: Sehschärfe als Visus und logMAR im Gruppenvergleich

		Hypertonie-Patienten	RA-Patienten	Kontrollgruppe
Vsc (Visus unkorrigiert)	Anzahl	26	20	22
	Mittelwert	0,70	0,76	0,84
	Median	0,75	0,8	0,95
	Minimum	0,1	0,1	0,1
	Maximum	1,25	1,25	1,25
	Spannweite	1,15	1,15	1,15
	STD	0,41	0,33	0,37
	MAD	0,37	0,25	0,3
	Kruskal-Wallis	p = 0,4177		
Vcc (Visus korrigiert)	Mittelwert	1,15	1,09	1,19
	Median	1,25	1	1,25
	Minimum	0,9	0,8	1
	Maximum	1,25	1,25	1,25
	Spannweite	0,35	0,45	0,25
	STD	0,13	0,16	0,11
	MAD	0,12	0,14	0,09
	Kruskal-Wallis	p = 0,04564		
logMAR unkorrigiert	Mittelwert	0,27	0,19	0,16
	Median	0,13	0,10	0,03
	Minimum	-0,1	-0,1	-0,1
	Maximum	1	1	1
	Spannweite	1,1	1,1	1,1
	STD	0,36	0,31	0,33
	MAD	0,31	0,21	0,24
	Kruskal-Wallis	p = 0,4177		
logMAR korrigiert	Mittelwert	-0,06	-0,03	-0,08
	Median	-0,1	0	-0,1
	Minimum	-0,1	-0,1	-0,1
	Maximum	0,05	0,1	0
	Spannweite	0,15	0,2	0,1
	STD	0,05	0,07	0,04
	MAD	0,05	0,06	0,04
	Kruskal-Wallis	p = 0,04564		

Tabelle 17: statistischer Vergleich des korrigierten Visus (Vcc)

		Hypertonie-Patienten + Kontrollgruppe	RA-Patienten + Kontrollgruppe	Hypertonie-Patienten + RA-Patienten
Vcc	p=	0,327	0,044	0,327
Wilcoxon Test				

4.4 Perimetrische Untersuchung

Bei der statistischen Auswertung der drei perimetrischen Untersuchungen wurden jeweils die Gesichtsfeldindices mittlere Empfindlichkeit, mittlerer Defekt und die Verlustvarianz verglichen. Zusätzlich erfolgte ein Gruppenvergleich hinsichtlich der Untersuchungsdauer und der Zuverlässigkeitsindices (falsch positive und negative Fehler, Zuverlässigkeitsfaktor bzw. Fixierfehler).

4.4.1 Achromatische Perimetrie

Der statistische Vergleich für die Gesichtsfeldindices der achromatischen Perimetrie wurde bei nicht normalverteilten Stichproben mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests durchgeführt. Für die Verlustvarianz (LV) wurde ein p-Wert $<0,05$ berechnet (Tabelle 18). Bei der weiteren Aufschlüsselung anhand des Wilcoxon Tests zeigte sich der signifikante Unterschied zwischen der RA- und Kontrollgruppe (Tabelle 19). Die RA-Patienten wiesen dabei wesentlich schlechtere Werte für die lokalisierten Gesichtsfelddefekte ($\Delta LV = +9,77$) auf.

Tabelle 18: Gesichtsfeldindices der achromatischen Perimetrie im Gruppenvergleich

		Hypertonie-Patienten	RA-Patienten	Kontrollgruppe
Mittlere Empfindlichkeit (MS)	Anzahl	26	20	22
	Mittelwert	27,67	26,82	28,01
	Median	27,6	26,9	28,05
	Minimum	23,9	21,7	26,2
	Maximum	30,1	29,4	29,8
	Spannweite	6,2	7,7	3,6
	STD	1,39	1,90	0,89
	MAD	1,03	1,55	0,73
	Kruskal-Wallis		p = 0,1015	
Mittlerer Defekt (MD)	Mittelwert	-0,21	0,49	-0,50
	Median	-0,25	0,3	-0,65
	Minimum	-3	-1,9	-2,2
	Maximum	3,6	5,4	1,4
	Spannweite	6,6	7,3	3,6
	STD	1,40	1,81	0,89
	MAD	1,05	1,48	0,72
	Kruskal-Wallis		p = 0,2018	
Verlustvarianz (LV)	Mittelwert	6,19	13,17	3,4
	Median	3,8	6,4	3,25
	Minimum	1,5	2,3	1,5
	Maximum	22,8	75,7	7,1
	Spannweite	21,3	73,4	5,6
	STD	5,27	17,99	1,47
	MAD	4,05	11,43	1,15
	Kruskal-Wallis		p = 0,004413	

Tabelle 19: statistischer Vergleich der Verlustvarianz-Werte der achromatischen Perimetrie

	Hypertonie-Patienten + Kontrollgruppe	RA-Patienten + Kontrollgruppe	Hypertonie-Patienten + RA-Patienten
Verlustvarianz (LV) p= Wilcoxon Test	0,1249	0,0043	0,1249

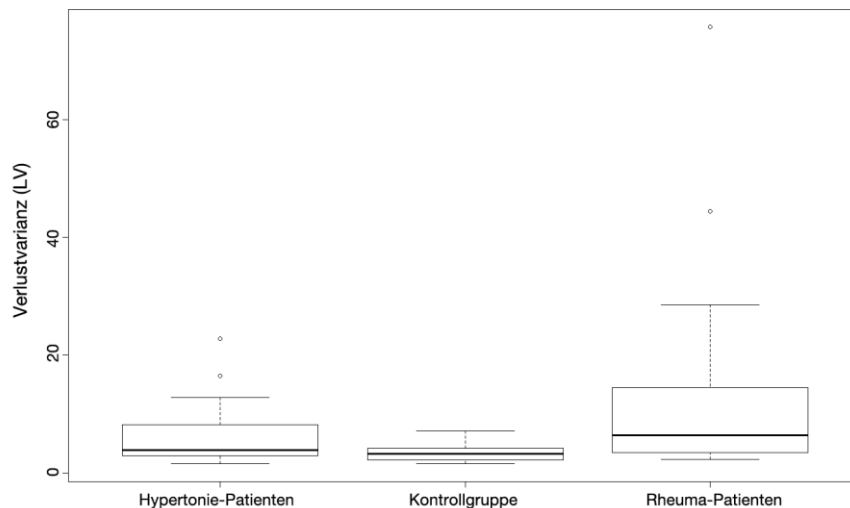


Abbildung 20: Boxplot-Darstellung der LV-Werteverteilung der achromatischen Perimetrie

Der Korrelationskoeffizient r nach Spearman wurde ermittelt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der LV und der Krankheitsaktivität der Rheuma-Patienten (repräsentiert durch DAS28, BSG, HAQ-DI und Krankheitsdauer) sowie den Blutdruckwerten aller Studienteilnehmer aufzuzeigen. Demnach besteht jeweils eine schwache Korrelation zwischen der LV und der BSG ($r = 0,32$) sowie dem DAS28 ($r = 0,34$) und eine mittlere Korrelation zwischen der LV und dem HAQ-DI ($r = 0,52$) (Tabelle 20).

Tabelle 20: Korrelation zwischen der Verlustvarianz der achromatischen Perimetrie und den Blutdruckwerten (MAD = mittlerer arterieller Druck) sowie den rheumatologischen Krankheitsaktivitäts-Indices (DAS = Disease Activity Score, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, HAQ-DI= Health Assessment Questionnaire Disability)

	MAD	RR systolisch	RR diastolisch	DAS28	BSG	HAQ-DI	Krankheitsdauer
Verlustvarianz (LV) r nach Spearman =	0,15	0,10	0,16	0,34	0,32	0,56	0,13

Bei der Auswertung der Untersuchungsdauer und des Zuverlässigkeitsfaktors der achromatischen Perimetrie zeigten sich zwischen den drei Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. Für den Vergleich der falsch positiven und falsch negativen Fehler erfolgte zuerst eine Aufschlüsselung in falsch und richtig beantwortete Fangfragen. Anschließend wurde der exakte Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. Dabei ließen sich auch hier keine signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen erkennen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Untersuchungsdauer und Zuverlässigkeitsindices der achromatischen Perimetrie im Gruppenvergleich

		Hypertonie-Patienten		RA-Patienten		Kontrollgruppe	
Untersuchungs- dauer in Minuten	Anzahl	26		20		22	
	Mittelwert	05:17		05:38		05:13	
	Median	05:16		05:16		05:08	
	Minimum	04:27		04:47		04:15	
	Maximum	06:37		08:38		06:10	
	Spannweite	02:10		03:51		01:55	
	STD	0,02		0,04		0,02	
	MAD	0,02		0,03		0,02	
	Kruskal-Wallis	p = 0,3797					
Zuverlässigkeits- faktor	Mittelwert	0,77		0,69		1,54	
	Median	0		0		0	
	Minimum	0		0		0	
	Maximum	7,1		7,1		13,3	
	Spannweite	7,1		7,1		13,3	
	STD	2,19		2,12		3,55	
	MAD	1,37		1,24		2,51	
	Kruskal-Wallis	p = 0,6689					
positive Fangfragen		falsche Antworten	richtige Antworten	falsche Antworten	richtige Antworten	falsche Antworten	richtige Antworten
	Mittelwert	0,04	7,04	0,05	7,10	0,23	6,68
	Median	0	7	0	7	0	7
	Minimum	0	6	0	6	0	5
	Maximum	1	8	1	8	2	8
	Spannweite	1	2	1	2	2	3
	STD	0,20	0,53	0,22	0,45	0,53	0,65
	MAD	0,07	0,30	0,10	0,27	0,37	0,52
	Chi-Quadrat	p = 0,0773					
negative Fangfragen		falsche Antworten	richtige Antworten	falsche Antworten	richtige Antworten	falsche Antworten	richtige Antworten
	Mittelwert	0,08	7,38	0,05	7,70	0,00	7,27
	Median	0	7	0	8	0	7
	Minimum	0	6	0	6	0	7
	Maximum	1	8	1	9	0	8
	Spannweite	1	2	1	3	0	1
	STD	0,27	0,57	0,22	0,73	0,00	0,46
	MAD	0,14	0,52	0,10	0,59	0,00	0,40
	Chi-Quadrat	p = 0,6427					

4.4.2 Blau/Gelb-Perimetrie

Die Werte der mittleren Empfindlichkeit und des mittleren Defektes der Blau/Gelb-Perimetrie waren normalverteilt, so dass eine Varianzanalyse angewendet wurde. Die nicht normalverteilten Stichproben der Verlustvarianz wurden unter Einsatz des Kruskal-Wallis Tests verglichen. Für alle drei Indices ließen sich im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede nachweisen (Tabelle 22).

Tabelle 22: Gesichtsfeldindices der Blau/Gelb-Perimetrie im Gruppenvergleich

		Hypertonie-Patienten	RA-Patienten	Kontrollgruppe
Mittlere Empfindlichkeit (MS)	Anzahl	26	20	22
	Mittelwert	21,04	18,72	21,78
	Median	21,45	18,75	21,4
	Minimum	15,2	11,9	17,6
	Maximum	25,1	25,4	25,7
	Spannweite	9,9	13,5	8,1
	STD	2,33	3,31	2,02
	MAD	1,74	2,64	1,61
	Varianzanalyse	p = 0,0007474		
Mittlerer Defekt (MD)	Mittelwert	1,65	3,64	1,08
	Median	1,4	3,1	1,35
	Minimum	-3,4	-1,2	-2,5
	Maximum	6,5	9,6	5,6
	Spannweite	9,9	10,8	8,1
	STD	2,29	3,02	1,98
	MAD	1,77	2,47	1,56
	Varianzanalyse	p = 0,003008		
Verlustvarianz (LV)	Mittelwert	16,67	20,53	13,72
	Median	13,1	18	10,65
	Minimum	6,3	3,5	6,7
	Maximum	45,6	48,8	33,1
	Spannweite	39,3	45,3	26,4
	STD	9,68	11,11	7,41
	MAD	7,49	8,28	5,49
	Kruskal-Wallis	p = 0,04547		

Nach Durchführung des paarweisen T-Tests (MS, MD) bzw. des Wilcoxon Tests (LV) und der Bonferroni-Holm-Prozedur konnten wesentliche Abweichungen der MS- und MD-Stichproben der RA- von der Kontrollgruppe festgestellt werden (Tabelle 23). Im Einzelnen bestanden bei den RA-Patienten eine erniedrigte durchschnittliche Lichtunterschiedsempfindlichkeit ($\Delta MS -3,06$) bei durchschnittlich schlechteren Kennzahlen für diffuse Gesichtsfelddefekte ($\Delta MD +2,56$). Zusätzlich ließ sich hinsichtlich der Werte der mittleren Empfindlichkeit und des mittleren Defektes ein signifikanter Unterschied zwischen RA- und Hypertonie-Patienten nachweisen (Tabelle 23), wobei auch hier die RA-Gruppe die schlechteren Werte aufwies ($\Delta MS -2,32$; $\Delta MD +1,99$).

Tabelle 23: statistischer Vergleich der Gesichtsfeldindices der Blau/Gelb-Perimetrie

		Hypertonie-Patienten + Kontrollgruppe	RA-Patienten + Kontrollgruppe	Hypertonie-Patienten + RA-Patienten
Mittlere Empfindlichkeit (MS)	p=	0,32763	0,00081	0,00678
paarweiser T-Test				
Mittlerer Defekt (MD)	p=	0,4202	0,0034	0,0156
paarweiser T-Test				
Verlustvarianz (LV)	p=	0,268	0,047	0,252
Wilcoxon Test				

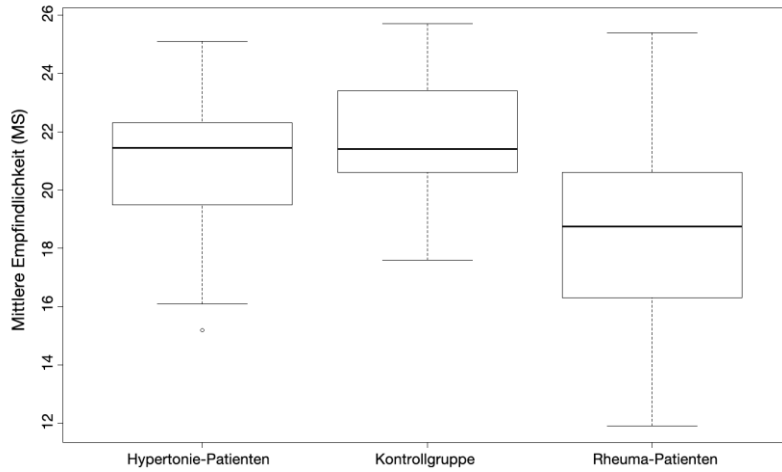


Abbildung 21: Boxplot-Darstellung der MS-Werte-Verteilung der Blau/Gelb-Perimetrie

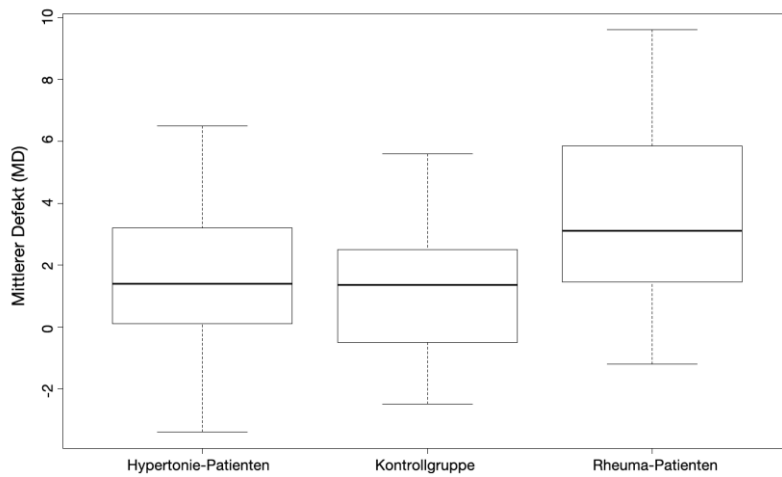


Abbildung 22: Boxplot-Darstellung der MD-Werte-Verteilung der Blau/Gelb-Perimetrie

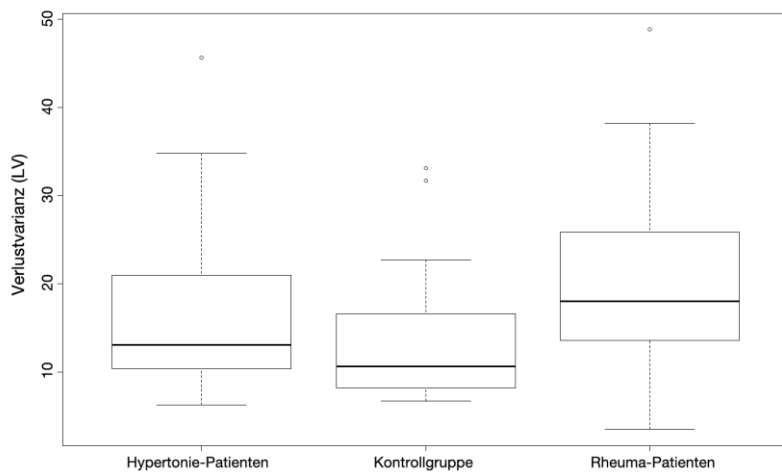


Abbildung 23: Boxplot-Darstellung der LV-Werte-Verteilung der Blau/Gelb-Perimetrie

Zur Überprüfung eines möglichen linearen Zusammenhanges zwischen den normalverteilten MS- und MD-Werten und der Krankheitsaktivität (Tabelle 25) bzw. den Blutdruckwerten (Tabelle 24), wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson ermittelt. Eine schwache Korrelation besteht demnach zwischen dem mittleren Defekt und der BSG ($r = 0,23$) sowie der Krankheitsdauer ($r = -0,22$). Bezüglich der Verlustvarianz wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet, da die LV-Werte keine Normalverteilung aufwiesen. Hinweise auf eine Wechselbeziehung mit den Indices der Krankheitsaktivität und den Blutdruckwerten ergaben sich hier keine.

Tabelle 24: Korrelation zwischen den Gesichtsfeldindices der Blau/Gelb-Perimetrie und den Blutdruckwerten (MAD = mittlerer arterieller Druck)

		MAD	RR systolisch	RR diastolisch
Mittlere Empfindlichkeit (MS)	r nach Pearson =	0,01	-0,05	0,06
Mittlerer Defekt (MD)	r nach Pearson =	0,00	0,05	-0,04
Verlustvarianz (LV)	r nach Spearman =	0,01	0,02	-0,01

Tabelle 25: Korrelation zwischen den Gesichtsfeldindices der Blau/Gelb-Perimetrie und den rheumatologischen Krankheitsaktivitäts-Indices (DAS = Disease Activity Score, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, HAQ-DI= Health Assessment Questionnaire Disability)

		DAS 28	BSG	HAQ-DI	Krankheitsdauer
Mittlere Empfindlichkeit (MS)	r nach Pearson =	0,08	-0,16	-0,02	0,10
Mittlerer Defekt (MD)	r nach Pearson =	-0,02	0,23	0,06	-0,22
Verlustvarianz (LV)	r nach Spearman=	-0,03	0,12	0,09	-0,06

Der statistische Gruppenvergleich bezüglich der Untersuchungsdauer und des Zuverlässigkeitsfaktors mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests ergab keine wesentlichen Unterschiede. Auch die anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelten p -Werte für die falsch positiven und negativen Antworten erreichten kein Signifikanzniveau (Tabelle 26).

Tabelle 26: Untersuchungsdauer und Zuverlässigkeitsindices der Blau/Gelb-Perimetrie im Gruppenvergleich

		Hypertonie-Patienten	RA-Patienten	Kontrollgruppe			
Untersuchungs- dauer in Minuten	Anzahl	26	20	22			
	Mittelwert	05:58	05:54	05:49			
	Median	05:56	05:48	05:44			
	Minimum	04:56	05:02	05:03			
	Maximum	07:56	07:01	06:49			
	Spannweite	03:00	01:59	01:46			
	STD	0,03	0,02	0,02			
	MAD	0,02	0,02	0,02			
	Kruskal-Wallis	p = 0,7328					
Zuverlässigkeits- faktor	Mittelwert	1,27	2,04	1,56			
	Median	0	0	0			
	Minimum	0	0	0			
	Maximum	7,7	7,7	14,3			
	Spannweite	7,7	7,7	14,3			
	STD	2,67	3,21	3,69			
	MAD	2,05	2,86	2,56			
	Kruskal-Wallis	p = 0,5428					
positive Fangfragen		falsche Antworten	richtige Antworten	falsche Antworten	richtige Antworten	falsche Antworten	richtige Antworten
	Mittelwert	0,08	7,23	0,05	7,05	0,09	7
	Median	0	7	0	7	0	7
	Minimum	0	6	0	6	0	6
	Maximum	1	8	1	8	1	8
	Spannweite	1	2	1	2	1	2
	STD	0,27	0,51	0,22	0,51	0,29	0,44
	MAD	0,14	0,42	0,10	0,29	0,17	0,18
	Chi-Quadrat	p = 1,0000					
negative Fangfragen		falsche Antworten	richtige Antworten	falsche Antworten	richtige Antworten	falsche Antworten	richtige Antworten
	Mittelwert	0,12	7,69	0,20	7,35	0,14	7,50
	Median	0	8	0	7	0	8
	Minimum	0	6	0	6	0	5
	Maximum	1	9	1	8	2	9
	Spannweite	1	3	1	2	2	4
	STD	0,33	0,84	0,41	0,59	0,47	0,80
	MAD	0,20	0,69	0,32	0,52	0,25	0,64
	Chi-Quadrat	p = 0,7269					

4.4.3 Flimmerperimetrie

Da die Werte der Flimmerperimetrie hinsichtlich der MS, MD sowie der sLV jeweils keine Normalverteilung aufwiesen, erfolgte der statistische Vergleich mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests. Es konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (Tabelle 27).

Tabelle 27: Gesichtsfeldindices der Flimmerperimetrie im Gruppenvergleich

		Hypertonie-Patienten	RA-Patienten	Kontrollgruppe
Mittlere Empfindlichkeit (MS)	Anzahl	26	20	22
	Mittelwert	18,90	18,96	19,31
	Median	19,7	19,4	18,9
	Minimum	8,8	13,9	17,3
	Maximum	21,5	22,1	22,1
	Spannweite	12,7	8,2	4,8
	STD	2,57	2,36	1,30
	MAD	1,65	1,97	1,03
	Kruskal-Wallis	p = 0,944		
Mittlerer Defekt (MD)	Mittelwert	0,62	0,39	0,30
	Median	0,2	0	0,45
	Minimum	-1,9	-2,2	-2,5
	Maximum	11,2	5,6	2,4
	Spannweite	13,1	7,8	4,9
	STD	2,70	2,19	1,26
	MAD	1,69	1,77	0,99
	Kruskal-Wallis	p = 0,9286		
Verlustvarianz (sLV)	Mittelwert	2,37	2,32	2,21
	Median	2,3	2,4	2,3
	Minimum	0,8	0,7	0,3
	Maximum	6,7	5,8	3,6
	Spannweite	5,9	5,1	3,3
	STD	1,22	1,20	0,85
	MAD	0,75	0,90	0,68
	Kruskal-Wallis	p = 0,9638		

Auch für die Untersuchungsdauer, Fixierfehler, falsch positiven und falsch negativen Fehler der Flimmerperimetrie ließen sich zwischen den drei Gruppen keine wesentlichen Abweichungen voneinander erkennen (Tabelle 28).

Tabelle 28: Untersuchungsdauer und Zuverlässigkeitsindices der Flimmerperimetrie im Gruppenvergleich

		Hypertonie-Patienten	RA-Patienten	Kontrollgruppe			
Untersuchungs- dauer in Minuten	Anzahl	26	20	22			
	Mittelwert	02:54	02:56	02:58			
	Median	02:54	02:54	02:53			
	Minimum	02:48	02:49	02:49			
	Maximum	03:04	03:23	03:40			
	Spannweite	00:16	00:34	00:51			
	STD	0,00	0,01	0,01			
	MAD	0,00	0,00	0,01			
	Kruskal-Wallis	p = 0,781					
Fixierfehler		falsche Fixierung	richtige Fixierung	falsche Fixierung	richtige Fixierung	falsche Fixierung	richtige Fixierung
	Mittelwert	0	5	0	5	0,14	4,86
	Median	0	5	0	5	0	5
	Minimum	0	5	0	5	0	4
	Maximum	0	5	0	5	1	5
	Spannweite	0	0	0	0	1	1
	STD	0	0	0	0	0,35	0,35
	MAD	0	0	0	0	0,24	0,24
	Chi Quadrat	p = 0,0581					
positive Fangfragen		falsche Antworten	richtige Antworten	falsche Antworten	richtige Antworten	falsche Antworten	richtige Antworten
	Mittelwert	0,08	4,92	0,05	4,95	0	5
	Median	0	5	0	5	0	5
	Minimum	0	4	0	4	0	5
	Maximum	1	5	1	5	0	5
	Spannweite	1	1	1	1	0	0
	STD	0,27	0,27	0,22	0,22	0	0
	MAD	0,14	0,14	0,10	0,10	0	0
	Chi Quadrat	p = 0,6377					
negative Fangfragen		falsche Antworten	richtige Antworten	falsche Antworten	richtige Antworten	falsche Antworten	richtige Antworten
	Mittelwert	0,08	4,92	0	5	0,05	4,95
	Median	0	5	0	5	0	5
	Minimum	0	3	0	5	0	4
	Maximum	2	5	0	5	1	5
	Spannweite	2	2	0	0	1	1
	STD	0,39	0,39	0	0	0,21	0,21
	MAD	0,15	0,15	0	0	0,09	0,09
	Chi Quadrat	p = 0,7798					

4.5 Dynamische Konturtonometrie

Die anhand der dynamischen Konturtonometrie (DCT) ermittelten Werte der okulären Pulsamplitude (OPA) sowie des intraokularen Druckes (IOD) wiesen keine Normalverteilung auf. Somit wurde für den Gruppenvergleich der Kruskal-Wallis Test angewendet. Der Unterschied zwischen den DCT-IOD Stichproben erreichte dabei ein Signifikanzniveau (Tabelle 29). Die Durchführung des Wilcoxon-Tests ergab jedoch keinen Nachweis einer signifikanten Abweichung der Gruppen voneinander (Tabelle 30).

Zum direkten Vergleich der Ergebnisse der beiden Tonometrie-Verfahren sind in Tabelle 29 erneut die Werte der klassischen Goldmann-Tonometrie (GAT) aufgeführt.

Tabelle 29: okuläre Pulsamplitude (OPA) und Augeninnendruck (IOD) der dynamischen Konturtonometrie (DCT) sowie der Goldmann-Tonometrie (GAT) im Gruppenvergleich

		Hypertonie-Patienten	RA-Patienten	Kontrollgruppe
OPA in mmHg	Anzahl	26	20	22
	Mittelwert	2,71	2,52	2,95
	Median	2,35	2,27	2,57
	Minimum	0,96	1,03	1,6
	Maximum	6,13	5,33	6,4
	Spannweite	5,17	4,3	4,8
	STD	1,22	1,13	1,46
	MAD	0,93	0,92	1,07
	Kruskal-Wallis	p = 0,7667		
DCT IOD in mmHg	Mittelwert	17,27	15,90	15,55
	Median	17,30	15,85	15,25
	Minimum	11,83	12,03	11,33
	Maximum	21,83	19,5	20,43
	Spannweite	10	7,47	9,1
	STD	2,68	2,03	2,03
	MAD	2,20	1,53	1,49
Kruskal-Wallis	p = 0,04354			
GAT IOD in mmHg	Mittelwert	13,20	12,45	12,38
	Median	12,83	12,67	12,16
	Minimum	7	8,66	9,33
	Maximum	18	17	17,33
	Spannweite	11	8,34	8
	STD	2,75	2,29	2,55
	MAD	2,20	1,82	2,20
Kruskal-Wallis	p = 0,4325			

Tabelle 30: statistischer Vergleich der dynamischen Konturtonometrie (DCT)-Augeninnendruck (IOD)-Werte

		Hypertonie-Patienten + Kontrollgruppe	RA-Patienten + Kontrollgruppe	Hypertonie-Patienten + RA-Patienten
DCT IOD Wilcoxon-Test	p=	0,063	0,496	0,152

Um einen möglichen Zusammenhang der Blutdruckwerte mit den OPA-Werten und mit dem durch die dynamische Konturtonometrie ermittelten IOD-Werten zu eruieren, wurde der Korrelationskoeffizient r nach Spearman errechnet. Es wurden hierfür der mittlere arterielle Druck (MAD), die diastolischen und die systolischen Blutdruckwerte herangezogen. Eine schwache Korrelation konnte zwischen dem IOD und dem MAD ($r = 0,28$) sowie dem diastolischen Blutdruck nachgewiesen werden ($r = 0,29$). Weitere statistisch signifikante Hinweise auf eine Wechselbeziehung ergaben sich nicht (Tabelle 31).

Tabelle 31: Korrelation zwischen den Blutdruckwerten (MAD = mittlerer arterieller Druck) und der okulären Pulsamplitude (OPA) sowie dem Augeninnendruck (IOD) der dynamischen Konturtonometrie (DCT)

	MAD	RR systolisch	RR diastolisch
OPA r nach Spearman =	-0,06	0,05	-0,15
DCT IOD r nach Spearman =	0,28	0,20	0,29

5 Diskussion

Primäres Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss der arteriellen Hypertonie alleine und in Kombination mit einer Rheumatoiden Arthritis auf das Gesichtsfeld zu identifizieren. Zusätzlich soll die Auswirkung der beiden Erkrankungen auf die okuläre Pulsamplitude (OPA) bestimmt werden. Bei auffälligen Ergebnissen wird der Zusammenhang mit der Höhe des Blutdruckes und der Aktivität der RA geklärt.

Zunächst soll die Studienhypothese, die zu der Annahme geführt hat, dass die aHT und die RA das Gesichtsfeld und die OPA beeinflussen, diskutiert werden.

5.1 Diskussion der Studienhypothese

Ein Zusammenhang zwischen der aHT und der Entstehung einer Atherosklerose ist bereits lange bekannt. Die Ursache liegt in der schädigenden Wirkung des Hypertonus auf das Gefäßendothel. Es entstehen kleinste Läsionen, die Ansatzpunkte eines Entzündungsprozesses sind, in dessen Verlauf sich die atherosklerotischen Plaques bilden (vgl. 2.1.3). Für die RA wird eine akzelerierte Atherogenese beschrieben. Der Ursprung wird in entzündlichen Mechanismen vermutet. So werden demnach durch die systemische Ausbreitung der Zytokine und anderer Mediatoren, die im Rahmen der RA vermehrt produziert werden, die Entstehung atherosklerotischer Veränderungen der Gefäße begünstigt (vgl. 2.2.9).

Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass durch das kombinierte Vorliegen dieser beiden Systemerkrankungen, der aHT und der RA, die Atherosklerose des Gefäßsystems besonders stark vorangetrieben wird. Die damit einhergehende Sklerosierung und Stenose der retinalen Arterien führt zu einer zunehmenden Diffusionsbarriere und Störung der Mikrozirkulation der Retina. Die Konsequenz wäre eine Unterversorgung der retinalen Zellen, die wiederum zu einer Einschränkung der funktionellen Leistung führt. Diese könnte sich letztlich in Gesichtsfeldstörungen widerspiegeln.

Für die koronare Herzkrankheit (KHK) bestehen bereits Hinweise für eine solche Beeinflussung des Gesichtsfelds. Mittels Rauschfeld-Kampimetrie, einem weiteren perimetrischen Verfahren, konnten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant häufiger Gesichtsfelddefekte bei Patienten mit KHK nachgewiesen werden.¹²⁸ Hier wurde vermutet, dass die Ursache dafür in einer Störung der Mikrozirkulation durch eine lumeneinengende Sklerosierung der Gefäße liegt. Auch für eine vermehrt auftretende Farbsinnstörung bei Hypertonikern und Diabetikern wird dieses Erklärungsmodell

herangezogen.^{129, 130} In einer Studie nachgewiesene Gesichtsfeldveränderungen bei RA-Patienten in der Flimmerperimetrie könnten ebenfalls auf diese Weise erklärt werden.⁹⁸

Auf diesen Studien und o.g. Überlegungen aufbauend stellten wir die These auf, dass die aHT allein und in Kombination mit der RA Veränderungen der okulären Mikrozirkulation hervorruft, die in den perimetrischen Untersuchungen indirekt nachweisbar sind. Zudem könnten aufgrund der Gefäßsklerosierung und somit -versteifung Auffälligkeiten der okulären Pulsamplitude messbar sein. Weiterhin vermuteten wir, dass das Ausmaß dieser Veränderungen in Abhängigkeit zu der Entzündungsaktivität der RA und der Höhe des Blutdruckes steht.

5.2 Diskussion der Studienplanung

5.2.1 Einschlusskriterien

Für die Teilnahme an der Studie wurde entsprechend der Regeln guter klinischer Forschungspraxis eine unterschriebene Einverständniserklärung vorausgesetzt. Zusätzlich galt ein Alter zwischen 40 bis 60 Jahren als Voraussetzung für die Studienteilnahme. Bei der Festlegung der oberen Einschluss-Grenze spielte die Überlegung eine Rolle, dass mit zunehmendem Alter die Lichtunterschiedsempfindlichkeit abnimmt. Die Ursache hierfür liegt in unterschiedlichen Alterungsprozessen. So kann es im Laufe der Jahre zu einer Minderung der Sehschärfe durch Medientrübnungen (z.B. der Linse bei der Alterskatarakt), zu einem Verlust von retinalen Nervenfasern oder zu einer verringerten Akkomodationsbreite bei verminderter Verformbarkeit der Linse kommen. Diese Vorgänge führen zur Reduktion der Sehschärfe und der Kontrastwahrnehmung und haben somit auch einen direkten Einfluss auf die Ergebnisse der perimetrischen Untersuchungen. Zwar kommt es bereits vor dem 60. Lebensjahr zu einer Abnahme der Kontrastwahrnehmung, das durchschnittliche Manifestationsalter von Alterserkrankungen des Auges mit konsekutiver schwerer Sehbehinderung (z.B. des Alterskataraktes) und von einer altersbedingten signifikanten Sehschärfe-Einschränkung liegt jedoch oberhalb der für diese Studie vorgegebenen Altersgrenze.¹³¹⁻¹³³ Zudem musste berücksichtigt werden, dass sowohl die Rheumatoide Arthritis als auch der arterielle Hypertonus überwiegend erst ab dem fünften Lebensjahrzehnt auftreten und ab diesem Zeitpunkt eine steigende Prävalenz aufweisen (vgl. 2.1.2 und 2.2.1). Durch die Festlegung der Altersgrenzen wurde somit versucht, eine von der Altersstruktur möglichst typische Population zu erhalten und gleichzeitig die oben beschriebenen möglichen altersbedingten Störfaktoren zu verhindern.

Für die Aufnahme in die Patienten-Gruppen galt außerdem ein medikamentös therapierter arterieller Hypertonus als Einschlusskriterium. Die möglichen direkten Auswirkungen der Medikamente auf

die Untersuchungsergebnisse werden weiter unten diskutiert (siehe 5.4.2). An dieser Stelle bleibt festzustellen, dass durch die medikamentös induzierte Senkung des Blutdruckes die durch den Hypertonus bedingten typischen Veränderungen vermutlich nicht zur vollständigen Ausprägung kamen. Unter Umständen konnten somit Auswirkungen auf die Sinnesphysiologie des Auges, die eine aHT ohne Therapie normalerweise haben würde, nicht ermittelt werden. Diese Vermutung erhärtend soll auch darauf hingewiesen werden, dass zwischen den Blutdruckwerten der Studienteilnehmer mit aHT und der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt wurde. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die aHT längere Zeit vor Diagnosestellung bestand und in dieser Zeit bereits uneingeschränkt Auswirkungen auf das vaskuläre System genommen hat. Zudem ist die Einstellung des Blutdruckes in 64-72% nicht zufriedenstellend, so dass trotz Einnahme von Medikamenten eine aHT mit all ihren Konsequenzen weiterbesteht.¹³⁴ So lagen die am Untersuchungstag gemessenen Blutdruckwerte der Hypertoniker auch zu einem großen Teil oberhalb des Normwertes. Um eine noch genauere Aussage über die Blutdruckeinstellung zu bekommen, wäre für zukünftige Studien die Durchführung einer 24-Stunden-Messung anzuraten. Auf diese Weise wäre auch ein definitiver Ausschluss einer nicht erkannten aHT bei den Kontrollprobanden möglich.

Bei der Rekrutierung der Rheuma-Patienten galt als Voraussetzung, dass im Verlauf der Erkrankung zu einem Zeitpunkt mindestens 4 von den 7 Klassifikations-Kriterien des „American College of Rheumatology“ (ACR) von 1987 erfüllt sein mussten.⁵⁵ So musste zwar in einigen Fällen auf die Diagnosestellung in der dokumentierten Krankengeschichte vertraut werden. Es wurde jedoch bewusst darauf verzichtet, dass zum Untersuchungstag die ACR-Kriterien erfüllt sein mussten. Schließlich ist ein erklärtes Studienziel, die Untersuchungsergebnisse hinsichtlich einer Korrelation mit der Krankheitsaktivität zu untersuchen. Hierfür ist es von Interesse, ein weites Spektrum an Aktivitäts-Stadien zu erhalten und auch Patienten in einer Remission einzuschließen. Auf diese Weise kann überprüft werden, ob eine Aktivitätsminderung der RA zu einer Verbesserung der okulären Befunde beitragen kann.

Wie bereits unter 2.2.6 erwähnt konnten die 2010 von der EULAR neu aufgestellten diagnostischen Kriterien nicht berücksichtigt werden. Der größte Vorteil dieser Kriterien liegt darin, dass frühe Formen der RA eher identifizieren werden.⁵⁷ Hieraus ergibt sich als Nachteil für diese Studie, dass Patienten in einem sehr frühen Stadium u.U. nicht vertreten sind. Andererseits wird mit der Anwendung der etablierten ACR-Kriterien nicht das Risiko eingegangen, ein Instrument einzusetzen, dessen langfristige klinische Bewährung noch aussteht.

Für die RA-Gruppe wurde der Nachweis von anti-CCP-AK als weiteres Einschlusskriterium definiert. Hierdurch wurde die Diagnosesicherheit erhöht, da dieser Laborwert für die RA eine Spezifität

von 95% aufweist (vgl. 2.2.7 und ⁵⁸). Darüber hinaus ergaben sich in einzelnen Studien Hinweise, dass das Vorliegen von anti-CCP-AK mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer akzelerierten Atherogenese einhergeht.^{135,136} Somit konnte durch dieses Einschlusskriterium die Wahrscheinlichkeit, vaskuläre und damit einhergehende nachweisbare funktionelle Schäden zu erhalten, im Vorfeld gesteigert werden. Kritisch anzumerken bleibt, dass drei verschiedene Testkits bei der Ermittlung des anti-CCP-AK-Wertes verwendet wurden und somit kein einheitlicher Normbereich besteht. Zum Vergleich der CCP-Werte wurden diese in Relation zum oberen Grenzwert des Normbereichs gesetzt. Es gibt keine Angaben darüber, inwieweit dieses Vorgehen zulässig ist, so dass in zukünftigen Studien ein einziges Messverfahren angewandt werden sollte.

Zusätzlich ist für eine Folgestudie empfehlenswert, den Nachweis der „shared epitope“-Allele HLA-DRB1*01 und *04 als Einschlusskriterium zu bestimmen (vgl. 2.2.2). Für diese Subtypen des HLA-DRB1-Allels konnte ebenfalls eine Assoziation mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität nachgewiesen werden.^{136,137} Zudem scheint eine vaskuläre Dysfunktion häufiger bei Patienten mit dem „shared epitope“ aufzutreten.¹³⁸ Vaskuläre und funktionelle Beeinträchtigungen sind somit bei einem Patienten-Kollektiv mit positivem HLA-DRB1*01- und *04-Nachweis noch wahrscheinlicher.

5.2.2 Ausschlusskriterien

Um die Auswirkung der aHT bzw. der RA+aHT auf die Untersuchungsergebnisse möglichst eindeutig charakterisieren zu können, galten vaskuläre Risikofaktoren, die für ihren schädigenden Einfluss auf das Gefäßsystem bekannt sind, als Ausschlusskriterien. Auch Patienten mit Komorbiditäten, deren Pathologie auf einer endothelialen Dysfunktion beruht, wurden ausgeschlossen. So konnten Probanden mit Diabetes mellitus, KHK, Nikotinkonsum bzw. Nikotinkarenz <1Jahr, Zustand nach Apoplex, peripherer arterielle Verschlusskrankheit, Hyperlipidämie, COPD, Alkohol- und Drogenmissbrauch nicht an der Studie teilnehmen. Auf diese Weise können auffällige Werte am ehesten als Auswirkung der aHT bzw. der RA+aHT gewertet werden. Allerdings erschwerten diese Ausschlusskriterien erheblich das Auffinden geeigneter Patienten. Kritisch anzumerken verbleibt, dass keine eigene internistische Untersuchung vorgenommen wurde. Das Vorliegen der Kriterien wurde lediglich über eine Allgemein- und Medikamenten-Anamnese ausgeschlossen, wie dies auch bei anderen Studien, z.B. der Ocular Hypertension Treatment Study, erfolgte.¹³⁹ Es bleibt ein gewisses Restrisiko, dass Patienten trotz vorhandener Ausschlusskriterien zu der Studie zugelassen wurden.

Zu den okulären Ausschlusskriterien zählten eine Glaukom-Anamnese, ein Augeninnendruck >21mmHg und eine Cup/Disk-Ratio (CDR) >0,6. Hierdurch wurden Probanden, die an einem Glau-

kom leiden, identifiziert und ausgeschlossen. Denn Glaukompatienten weisen meist einen erhöhten intraokularen Druck ($>21\text{mmHg}$) in Kombination mit einer veränderten Papillenexkavation und Gesichtsfelddefekten auf. Die Störungen im Gesichtsfeld hätten als Überlagerungseffekte die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie vermindert. Gleiches gilt für charakteristische bzw. gravierende Gesichtsfeldausfälle, die in Verbindung mit anderen Erkrankungen entstanden sind. Auch sie galten als Ausschlusskriterien. Außerdem führte eine Myopie < -3 Dioptrien zum Ausschluss, da diese mit Veränderungen der Retina und retinalen Gefäße einhergehen kann, die wiederum Auswirkungen auf die Untersuchungsergebnisse hätten. Ein korrigierter Visus $< 0,8$ kann insbesondere die Ergebnisse der Gesichtsfelddiagnostik beeinflussen, so dass dies ein weiterer Faktor war, der eine Teilnahme an der Studie verhinderte. Zusätzlich galten eine schwere rezidivierende Uveitis, stattgehabte Augenoperationen und andere diagnostizierte pathologische Augenveränderungen als Ausschlusskriterien, da der Einfluss der damit einhergehenden strukturellen und funktionellen Schäden auf die zu untersuchenden Parameter unkalkulierbar ist. Durch das Einbeziehen all dieser Kriterien kann mit einer relativ großen Sicherheit behauptet werden, dass die Ergebnisse dieser Studie nicht durch okulare Komorbiditäten verfälscht wurden.

5.2.3 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten ist ausführlich unter 3.2 beschrieben. Auf die Aushänge und „Mundpropaganda“ meldeten sich zunächst viele Kontrollprobanden, während die Suche nach geeigneten Hypertonie- und RA-Patienten deutlich zeitaufwändiger war. So erfolgte als erstes die Zusammenstellung der Kontroll-Gruppe. Die angestrebte anschließende Selektion der Hypertonie- und RA-Studienteilnehmer nach zu den Kontrollprobanden passenden Alter und Geschlecht gestaltete sich sehr schwierig. Insbesondere für die RA-Gruppe standen aufgrund der umfassenden Ein- und Ausschlusskriterien nur sehr wenige potenzielle Probanden zur Verfügung. Um trotz alledem eine ausreichende Gruppenstärke zu erhalten, musste auf ein „Matching“ nach Alter und Geschlecht verzichtet werden. Es wurde jedoch darauf geachtet, dass statistisch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters zwischen den Gruppen bestand.

5.3 Diskussion der Untersuchungsergebnisse

5.3.1 Ophthalmologische Befunde

Hinsichtlich der ophthalmologischen Parameter galten strenge Ausschlusskriterien. So mussten die Werte für die Sehschärfe (Visus), die Refraktion, die Cup/Disk-Ratio (Papillenexkavation) und den Augeninnendruck nach Goldmann im Normbereich liegen. Im statistischen Vergleich kann kein

signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen festgestellt werden. Damit wurde die Basis für die gute Vergleichbarkeit bezüglich der visuellen Funktionsleistung geschaffen.

Die Spaltlampenuntersuchung wurde erst nach der Gesichtsfeldbestimmung durchgeführt. Auf diese Weise kann eine mögliche Beeinträchtigung der Testergebnisse durch das Spaltlampenlicht ausgeschlossen werden. Um die Bedingungen für die Beurteilung des vorderen und hinteren Augenabschnittes möglichst konstant zu halten, wurde die Spaltlampenuntersuchung ausschließlich von zwei Augenärztinnen der Schlosspark-Klinik Berlin durchgeführt (Frau Katja Göbel, Fachärztin für Augenheilkunde und Melanie Heinke, Assistenzärztin). Daher kann eine geringe Variabilität hinsichtlich der Bewertung des Fundus und der anderen okulären Strukturen angenommen werden. Bei sieben Hypertonie- und fünf Rheuma-Patienten konnte ein Fundus hypertonicus ersten Grades nach Keith, Wagener und Barker festgestellt werden. Hierbei handelt es sich um Veränderungen der retinalen Gefäße in Form von Verengungen und Schängelungen der Arterien. Es lässt sich schlussfolgern, dass der Hypertonus der Probanden nicht stark ausgeprägt ist, da es sich nur um geringfügige morphologische Veränderungen handelt, die zudem bei lediglich einem Viertel der Patienten mit aHT vorliegen.

5.3.2 Perimetrische Befunde

5.3.2.1 *Achromatische Perimetrie*

In der Weiß/Weiß-Perimetrie sind die Ergebnisse der Untersuchungsdauer, der Gesichtsfeld- und Zuverlässigkeitsindices in den drei Gruppen mit Ausnahme der Verlustvarianz (LV) nicht signifikant verschieden. Für die LV lassen die Rheuma-Patienten signifikant ($p = 0,0044$, Tabelle 19) schlechtere Werte als die Kontroll-Probanden erkennen ($\Delta LV = +9,77$, Tabelle 18). Das bedeutet, dass die Teilnehmer der Rheuma-Gruppe vermehrt lokale Gesichtsfelddefekte aufweisen (vergleiche 3.4.3.1). Es besteht eine schwache Korrelation zwischen der LV und dem DAS 28 sowie der BSG und eine mittlere Korrelation zwischen der LV und dem HAQ-DI (Tabelle 20). Die Aktivität der Rheumamerkrankung scheint somit einen gewissen Einfluss auf die Ausprägung der Verlustvarianz auszuüben. Die nachgewiesene Korrelation ist jedoch zu gering, um daraus eine allgemeingültige Aussage ableiten zu können. Ein Zusammenhang mit den Blutdruckwerten kann nicht festgestellt werden.

Für die Befundinterpretation ist bedeutsam, dass die statische Weiß/Weiß-Rasterperimetrie das parvo- und das magnozelluläre Ganglienzellsystem anspricht und prüft. Außerdem ist es von Bedeutung, dass dieses Verfahren gegenüber frühen Gesichtsfelddefekten relativ unsensibel ist. Erst bei einem Ausfall von 25-35% der retinalen Ganglienzellen lässt sich ein Schaden nachweisen.¹⁴⁰ Die

Ursache hierfür dürfte in der Kompensation von Defekten durch noch funktionstüchtige Ganglienzellen liegen, deren große rezeptive Felder die der defekten Ganglienzellen überlagern. Da insbesondere das parvozelluläre Ganglienzellsystem ein zahlenmäßig gut ausgestatteter Zellverband ist (vgl. 2.3.2), kann ein suffizienter Ausgleich der Funktionsausfälle bis zu einem gewissen Grad gewährleistet werden.

Bei den Rheuma-Patienten ist dies nicht mehr vollständig gelungen, denn die signifikant schlechteren LV-Werte lassen erkennen, dass die Probanden der RA-Gruppe lokale Gesichtsfelddefekte aufweisen. Es ist anzunehmen, dass darüber hinaus weitere Störungen des Gesichtsfeldes in unseren Patientenkollektiven bestehen, die die Weiß/Weiß-Perimetrie aufgrund der Kompensationsmechanismen innerhalb der Ganglienzellsysteme jedoch nicht aufzudecken vermag. Es sind also sensiblere perimetrische Untersuchungen, wie z.B. die Blau/Gelb-Perimetrie, erforderlich, um eine detailliertere Bewertung der Gesichtsfelder der Studienteilnehmer erstellen zu können.

5.3.2.2 *Blau/Gelb-Perimetrie*

Die Blau/Gelb-Perimetrie wurde bereits 1939 durch Stiles eingeführt.¹⁴¹ Bei ihr steht die Untersuchung der Blauzapfen und des nachgeschaltete koniozellulären Ganglienzellsystems im Vordergrund. Wie unter 2.3.2 beschrieben, handelt es sich hierbei um ein hoch spezialisiertes System, das für die Blau-Gelb-Wahrnehmung zuständig ist. Nur ca. 10% der Ganglienzellen gehören dem koniozellulärem System an. Sie werden auch als K-Zellen bezeichnet. Die K-Zellen sind ausschließlich mit Blau-Zapfen verbunden, die wiederum nur 13% aller Zapfen ausmachen. Sowohl auf der Ebene der Ganglienzellen als auch der Photorezeptoren werden durch die chromatische Perimetrie also kleine Zellverbände überprüft. Zudem reagieren die Blauzapfen besonders empfindlich auf äußere Störfaktoren. Dies berücksichtigend überrascht es nicht zu erfahren, dass Skotome und deren Progression 3-5 Jahre früher von der chromatischen als von der achromatischen Perimetrie bestimmt werden können.⁹⁴

Zwischen dem mittleren Defekt und der Krankheitsdauer sowie der BSG zeigt sich eine Korrelation, deren Ausprägung jedoch nur sehr schwach und somit von keiner klinischen Bedeutung ist. Ein Unterschied zwischen den drei Studiengruppen hinsichtlich der Untersuchungszeit und der Zuverlässigkeitsindices kann in der chromatischen Perimetrie nicht nachgewiesen werden. Bezüglich der Gesichtsfeldindices weist die Rheuma-Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe jedoch signifikant schlechtere Werte für den Mittelwert der retinalen Empfindlichkeit (mittlere Empfindlichkeit = MS) und den Mittelwert der Defekttiefe (mittlerer Defekt = MD) auf (siehe Tabelle 22 und Tabelle 23). Werden die Ergebnisse der Rheuma- und Hypertonie-Patienten gegenübergestellt, zeigen sich

auch hier mit Ausnahme der Verlustvarianz (LV) statistisch relevante Unterschiede, die jedoch nicht so deutlich sind wie zwischen Rheuma- und Kontroll-Gruppe. Der Vergleich der Hypertoniker mit den Kontrollprobanden offenbart zwar schlechtere Ergebnisse für die Hypertonie-Gruppe, ein Signifikanzniveau wird hier jedoch nicht erreicht.

Somit lässt sich eine Art Abstufung erkennen. Die Rheuma-Probanden weisen die am stärksten ausgeprägten Gesichtsfelddefekte auf. An zweiter Stelle folgen die Hypertoniker, deren Ergebnisse jedoch nicht wesentlich schlechter sind als die der Kontrollprobanden. Die Kontroll-Gruppe weist die besten Werte auf.

Aus den Befunden der Untersuchung mit dem chromatischen Perimeter lassen sich vier relevante Erkenntnisse ableiten. Die erste ist, dass der alleinige Einfluss der aHT entgegen unseren Vermutungen nicht ausreichen scheint, um signifikante Gesichtsfelddefekte zu generieren. In einer Studie mit ähnlicher Fragestellung wurde bereits nachgewiesen, dass in der Weiß/Weiß-Perimetrie keine nachweisbaren Gesichtsfeldstörungen bei Hypertonikern bestehen.⁹⁷ Die vorliegende Studie zeigt, dass selbst durch das sensiblere Untersuchungsverfahren der chromatischen Perimetrie keine gravierenden Defekte des Gesichtsfeldes bei Patienten mit aHT zu erkennen sind. Die Ursache hierfür liegt möglicherweise in der Autoregulation der retinalen und choroidealen Arterien (2.3.1.1).

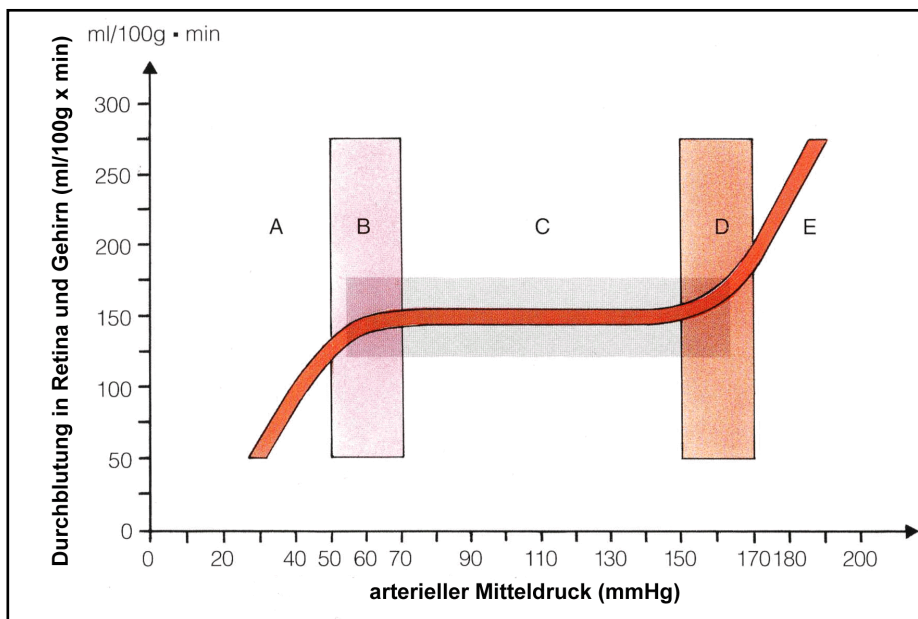


Abbildung 24: Autoregulation des okulären Perfusionsdrucks in der Retina¹⁴²

Hierbei handelt es sich um einen Schutzmechanismus, der den okulären Perfusionsdruck insbesondere im retinalen Blutsystem über einen weiten Bereich unabhängig vom systemischen arteriellen Blutdruck im Normbereich hält. Somit werden die durch die Hypertonie ausgelösten pathologischen Prozesse, die durch Veränderungen des Gefäßsystems zu Mikrozirkulationsstörungen und Funk-

tionsausfällen führen, unterbunden. Ab einem gewissen arteriellen Mitteldruck (MAD) versagt die Autoregulation. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese Schwelle von den Hypertonie-Probanden dieser Studie überschritten wurde, da sie einen durchschnittlichen MAD von nur 103 mmHg aufweisen, der sich von dem MAD der gesunden Kontrollgruppe nicht signifikant unterscheidet. Dafür spricht auch, dass lediglich bei jeweils einem Viertel der Hypertonie- und Rheuma-Patienten eine geringe hypertensive Fundusveränderung (Grad I nach Keith, Wagener und Barker) nachweisbar ist. Darüber hinaus ist es möglich, dass die antihypertensiven Medikamente einen protektiven Einfluss auf die Gefäße ausüben, der letztlich Funktionsausfälle der retinalen Zellen verhindert (vgl. 5.4.2). Es ist anzunehmen, dass Patienten mit einem unbehandelten Bluthochdruck mit deutlich höheren MAD-Werten oder einer Retinopathia hypertensiva im Stadium III und IV perimetrisch messbare Gesichtsfeldstörungen aufweisen. Diese Hypothese müsste in einer Studie mit entsprechenden Einschlusskriterien überprüft werden.

Die zweite wesentliche Beobachtung ist, dass die RA in Kombination mit der aHT Störungen des Gesichtsfeldes hervorruft. Wie unter 5.1 diskutiert gehen wir davon aus, dass die Ursache dieser Gesichtsfelddefekte in einer Mikrozirkulationsstörung liegt. Diese wird durch die schädigenden Einflüsse der beiden Systemerkrankungen auf das Gefäßsystem verursacht. Durch funktionelle und strukturelle Veränderungen der Arterien kommt es zu einer Minderversorgung der retinalen Zellen. Eine Funktionsstörung dieser Zellen ist die Konsequenz. Eben diese Störung konnten wir nun mittels der Blau/Gelb-Perimetrie messen. Somit hat sich dieser Punkt unserer Studienhypothese bestätigt.

Ob diese Veränderungen tatsächlich durch spezifische mikrozirkulatorische Pathologien bei Patienten mit RA und aHT verursacht werden bleibt spekulativ. Zur weiterführenden Aufklärung wäre der Einsatz anderer Untersuchungsmethoden, wie z.B. der Fluoreszenzangiographie, nötig. Unklar bleibt zudem, ob die RA allein ebenfalls zu Schäden des Gesichtsfeldes in der chromatischen Perimetrie führt oder ob es der Kombination mit der aHT bedarf, um diese hervorzurufen. Wie oben beschrieben übt die aHT, wenn sie eine gewisse Schwelle nicht überschreitet, keinen schwerwiegenden Einfluss auf die Funktion der retinalen Zellen aus. Somit ist davon auszugehen, dass überwiegend die RA die Gesichtsfelddefekte bedingt. Um eine verlässliche Aussage diesbezüglich treffen zu können, wäre jedoch die Untersuchung mit der Blau/Gelb-Perimetrie von Patienten mit RA *ohne* aHT erforderlich. Aus den Befunden lässt sich ebenfalls nicht erkennen, welche Zellen der Retina in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Denkbar ist sowohl eine Störung allein der Photorezeptoren oder der Ganglienzellen also auch eine Beeinträchtigung beider Zellpopulationen gleichzeitig. Mit Hilfe elektrophysiologischer Tests wäre eine weitere Differenzierung möglich. Mit den vorliegenden Untersuchungsergebnissen lässt sich eine solche differenzierte Aussage nicht treffen.

Werden die Ergebnisse der chromatischen mit denen der Weiß/Weiß- und Flimmerperimetrie verglichen, so führt dies zu der dritten relevanten Erkenntnis: Signifikante Unterschiede bezüglich der Gesichtsfeldindices sind fast ausschließlich in der Blau/Gelb-Perimetrie nachweisbar. Als Erklärungsmodell für diese Beobachtung kann die Hypothese der reduzierten Redundanz herangezogen werden. Demnach können kleine Zellpopulationen Funktionsausfälle weniger effizient kompensieren als große. Bei dem koniozellulären System und den Blauzapfen handelt es sich wie oben dargelegt um verhältnismäßig kleine Zellverbände, deren Möglichkeiten der Kompensation somit gering sind. Mit der Blau/Gelb-Perimetrie haben wir somit ein Untersuchungsverfahren gefunden, das sensibel genug ist, die Gesichtsfeldstörungen der Rheuma-Patienten, die in der konventionellen Weiß/Weiß-Perimetrie nicht erkennbar sind, zu detektieren.

Nachteile gegenüber der achromatischen Perimetrie sind hingegen, dass eine geringere Skotomauslotung möglich ist, die Untersuchung etwas mehr Zeit in Anspruch nimmt und das Ergebnis der Messung stärker vom Alter abhängt.¹⁴³ Letzteres wird durch eine zunehmende Kataraktentwicklung sowie den Verlust von Blauzapfen und retinalen Ganglienzellen erklärt. Ab einem Alter von 60 Jahren werden die Überlagerungseffekte unkalkulierbar.

Zuletzt soll noch zur vierten wesentlichen Beobachtung, der fehlenden relevanten Korrelation der Gesichtsfeldindices-Werte mit der RA-Aktivität und den Blutdruckwerten, Stellung genommen werden. Die fehlende Verbindung der Blutdruckwerte mit der Ausprägung der Gesichtsfelddefekte führt erneut zu der Annahme, dass auch bei den Rheuma-Patienten mit Hilfe der Autoregulation der retinale Perfusionsdruck stabil gehalten wird. Die erhöhten systemischen Blutdruckwerte werden also nicht in das retinale Gefäßsystem fortgeleitet. Eine Korrelation ist somit nicht zu erwarten. Dass keine wesentliche Wechselwirkung der Aktivität der RA mit dem Ausmaß der Störungen des Gesichtsfeldes nachweisbar ist, legt die Schlussfolgerung nah, dass die Intensität der Erkrankung keinen Einfluss auf die Veränderung der Gefäße und somit auf die Mikrozirkulation hat. Nach diesem Ergebnis zu urteilen scheint es nur eine Rolle zu spielen, ob die Erkrankung vorhanden ist oder nicht.

5.3.2.3 *Flimmerperimetrie*

Die Besonderheit dieser perimetrischen Untersuchung ist, dass die zeitliche visuelle Funktion in Verbindung mit der räumlichen Auflösung sowie dem Kontrastsehen geprüft wird. Dabei werden sowohl das parvo- als auch das magnozellular Ganglienzellsystem aktiviert.⁹⁴ Mit Hilfe dieser einzigartigen Stimuluskombination werden Gesichtsfelddefekte bei okulärer Hypertension früher aufgedeckt als bei der achromatischen Perimetrie. Weitere positive Aspekte sind ein geringerer Lerneffekt, eine große Sensitivität und Stabilität der Ergebnisse und eine kürzere Untersuchungs-

dauer.^{144, 94} Diese liegt durchschnittlich unter vier Minuten, was eine gute Mitarbeit der Probanden und eine bessere Qualität der Ergebnisse bewirkt.

Die Ergebnisse der Untersuchung mittels Flimmerperimeter ergeben keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der Untersuchungsdauer, der Gesichtsfeld- und Zuverlässigkeitsindices (Tabelle 27 und Tabelle 28). Somit zeigt sich, dass dieses perimetrische Verfahren nicht sensibel genug ist, die mit der Blau/Gelb-Perimetrie nachgewiesenen Gesichtsfeldstörungen zu detektieren. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich im Mechanismus des Ausgleiches von funktionsunfähigen durch noch leistungsstarke Ganglienzellen. Die Flimmerperimetrie spricht neben dem magno- auch das parvozelluläre Ganglienzellsystem an, womit mehr Kompensationsmöglichkeiten vorhanden sind als bei dem koniozellulären System. Dadurch lässt sich der fehlende Nachweis der Gesichtsfeldstörungen bei den Rheuma-Probanden plausibel erklären.

In einer Studie mit Rheuma-Patienten, die keine weiteren vaskulären Erkrankungen aufweisen, konnten signifikante Gesichtsfelddefekte mit Hilfe der Flimmerperimetrie nachgewiesen werden.⁹⁸ Eine mikrozirkulatorische Störung wurde auch hier als mögliche Ursache diskutiert. Dass sich ein ähnlicher Befund nicht in der vorliegenden Studie findet, hängt möglicherweise damit zusammen, dass die Patienten in der Studie von Schacher et al stärker ausgeprägte Gesichtsfelddefekte aufweisen. Leider wurde dort keine Blau/Gelb-Perimetrie durchgeführt, so dass ein Vergleich der Studiengruppen schwierig ist. Zudem soll hier darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der Flimmerperimetrie um ein sehr junges perimetrisches Untersuchungsverfahren handelt, das erst Mitte der 1980er Jahre entwickelt und noch nicht auf dem Markt eingeführt wurde. Die richtige Deutung der Befunde fällt daher schwer, da noch wenig Vergleichsmöglichkeiten und Erfahrungen bestehen.

5.3.3 Befunde der dynamischen Konturtonometrie

Zunächst soll die dynamische Konturtonometrie (DCT) näher erläutert werden. Im Vergleich zum Goldmann Applanationstonometer (GAT) bietet die DCT hauptsächlich drei Vorteile. Der erste besteht darin, dass eine Qualitätsangabe vorhanden ist. Somit sind die Werten grundsätzlich verlässlicher, da bei der GAT zudem durch die Messung selbst viele Fehler entstehen.¹⁴⁵ Zweitens weist die DCT eine geringere Abhängigkeit der Ergebnisse von der zentralen Hornhautdicke auf. Bei Untersuchungen mit dem GAT fallen die Messwerte bei einer dicken Hornhaut tendenziell zu hoch aus und umgekehrt.¹⁴⁶ Dieser Einfluss ist bei Messungen mittels DCT deutlich geringer. Auch von Parametern wie der Bulbusachsenlänge und der Hornhautkrümmung ist das Verfahren unabhängig. Somit kommen die Ergebnisse dem tatsächlichen intraokularen Druck (IOD) sehr nahe.¹⁴⁷

Der dritte und für die vorliegende Studie interessantere Vorteil der DCT liegt in der Möglichkeit, die okuläre Pulsamplitude (OPA) zu bestimmen. Die OPA drückt den von der kardialen Auswurf-fraktion abhängigen Unterschied zwischen dem diastolischen und dem systolischen IOD aus. Neben diesem Differenzwert wird auf dem Befundausdruck ebenfalls eine Verlaufsdarstellung im Sinne einer Pulsdruckkurve abgebildet. Die OPA lässt somit Rückschlüsse auf den Zustand des arteriellen Gefäßsystems, die Durchblutung der Choroidea und des Sehnervs zu.^{104,148} Der arterielle Blutdruck weist eine Korrelation mit der OPA auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.¹⁴⁹ Außerdem wird ein Zusammenhang einer verminderten OPA mit dem Normaldruckglaukom beschrieben. Erhöhte OPA-Werte deuten hingegen auf eine okuläre Hypertension hin. Somit könnte die DCT eine begleitende Rolle in der vaskulären Diagnose des Glaukoms übernehmen.^{104,150}

Auch wenn es sich um ein neuartiges Verfahren handelt und die Bedeutung der okulären Pulsamplitude noch nicht vollständig geklärt ist, kann die DCT durchaus als Alternative zur GAT angesehen werden.¹⁴⁸ Auch die Erfüllung der Erfordernisse des internationalen Standards für Tonometer wurde bereits nachgewiesen.¹⁵¹

Weder aus dem Vergleich der IOD- noch der OPA-Werte resultiert ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Studiengruppen. Für den intraokularen Druck ist dies auch nicht zu erwarten, da durch die Ausschlusskriterien nur Probanden mit im Normbereich liegenden Augeninnendrücken eingeschlossen wurden. Dass die IOD-Werte um 3-4 mmHg höher liegen als die durch das Goldmann-Appanationstonometer bestimmten Werte, ist durch die unterschiedlichen Messmethoden zu erklären und entsprechend in der Literatur beschrieben.¹⁵²

Die obigen Erläuterungen berücksichtigend wäre jedoch zu erwarten gewesen, dass die Patienten mit aHT deutlich höhere OPA-Werte aufweisen als die Kontrollprobanden. Auch rechneten wir mit dem Nachweis einer Wechselbeziehung der Blutdruck- und OPA-Werte. Eine Erklärung für die fehlende signifikante Abweichung und Korrelation ist, dass die Ausprägung der aHT nicht stark genug ist, um einen messbaren Unterschied zwischen den Studiengruppen hinsichtlich der OPA-Werte hervorzurufen. Die nur leicht erhöhten Blutdrücke können möglicherweise durch die Autoregulation abgefangen werden. Somit würde in den retinalen und choroïdalen Gefäßen ein normaler Druck hergestellt werden. Auch eine Einflussnahme der antihypertensiven Medikamente auf die OPA-Werte ist denkbar. Letztlich wären auch hier zur definitiven Klärung dieser spekulativen Annahmen weitere Studien erforderlich.

5.4 Diskussion möglicher Einflussfaktoren

5.4.1 Endogene und exogene Faktoren

Die perimetrischen Verfahren und die Bestimmung des Visus zählen zu den sogenannten psychophysischen Untersuchungsmethoden. Diese sind in starkem Ausmaß von inneren (endogenen) und äußeren (exogenen) Faktoren beeinflussbar.

Zu den endogenen Einflüssen zählen unter anderem die Motivation, die Intelligenz, die Konzentration, der Lerneffekt und bestehende Erfahrungen mit den durchgeführten Tests. Sie sind zum Teil schlecht zu beurteilen und durch den Untersucher schwer zu beeinflussen. Es ist jedoch von einer hohen Motivation aller Probanden auszugehen, da es sich um eine freiwillige Teilnahme handelte. Auch der Einfluss des Lerneffektes bzw. des Erfahrungswertes kann vernachlässigt werden, da alle Teilnehmer anamnestisch keine der perimetrischen Untersuchungen zuvor kennengelernt hatten. Außerdem wurde darauf geachtet, dass die drei Verfahren zur Gesichtsfelduntersuchung in den Probandengruppen in einer variierenden Reihenfolge durchgeführt wurden. Eine starre Abfolge hätte eine Vergleichbarkeit der Untersuchungsmethoden erschwert, da Störfaktoren wie nachlassende Konzentration und der Lerneffekt insbesondere die Ergebnisse des letzten perimetrischen Tests beeinflusst hätten (sog. Reihenfolgeeffekt). Somit verteilt sich sowohl ein möglicher zunehmender Lerneffekt als auch eine nachlassende Aufmerksamkeit auf alle drei Methoden in gleichem Maße.

Um eine mangelnde Konzentration und deren negative Auswirkung von vornherein möglichst zu verhindern, wurden störende äußere Faktoren weitestgehend ausgeschlossen. Außerdem fanden die Untersuchungen, die eine größere Aufmerksamkeit verlangen, wie die Visusbestimmung und die Gesichtsfelddiagnostik, zu Beginn statt.

Exogenen Faktoren stellen beispielsweise die Testzeit, die Umgebungsbeleuchtung und -lautstärke dar. Sie konnten von den Untersuchern direkt beeinflusst werden und waren für alle Studienteilnehmer gleich. Hierbei wurde kein Einfluss auf die Untersuchungsdauer genommen, um Hektikbedingte Fehler zu vermeiden. Die Umgebungsbeleuchtung für die perimetrischen Untersuchungen lag bei 100 Lux.

5.4.2 Medikamente

Keiner der Probanden gab an, eine Veränderung der visuellen Sinnesleistung durch die Einnahme der Antihypertensiva oder der Antirheumatika bemerkt zu haben. In der Roten Liste® 2012 ist für

die in unserer Studie vertretenen Medikamente auch nur in seltenen Fällen eine Auswirkung auf das Sehvermögen beschrieben worden.¹⁵³

Es ist jedoch bekannt, dass sowohl Antihypertensiva als auch Medikamente, die in der RA-Therapie eingesetzt werden, vaskuläre bzw. atherosklerotische Prozesse beeinflussen können. Die Mehrzahl der teilnehmenden Rheuma-Patienten erhält eine Therapie mit MTX (50% als Monotherapie; 10% in Kombination mit Kortison bzw. 5% mit Biologika, vgl. 4.2.2.1). Dieses Medikament wurde in mehreren Studien hinsichtlich seiner Auswirkung auf vaskuläre Komplikationen untersucht. Demnach führt MTX sowohl zu einer signifikanten Abnahme der Myokardinfarkte als auch anderer koronarer und zerebraler Erkrankungen.^{154,155} Die Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen ist bis zu 70% geringer als bei Patienten, die ein anderes DMARD erhalten.¹⁵⁶ Auch Leflunamid (Einnahme durch einen Studienteilnehmer) soll einen protektiven Effekt auf die Gefäße ausüben, wobei eine unzureichende weil z.T. kontroverse Studienlage vorliegt.^{157,158} Für Hydroxychloroquin (Einnahme durch einen Probanden) konnte in einer Studie die Reduktion von kardiovaskulären Erkrankungen nachgewiesen werden.¹⁵⁹ Mit 20% (4 Probanden) wird ein außergewöhnlich großer Anteil der Probanden mit Biologika therapiert. Drei Teilnehmer erhalten TNF- α -Blocker. Für dieses Medikament konnte eine Reduktion der endothelialen Dysfunktion nachgewiesen werden^{160,161} und es gibt Hinweise, dass es die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität senkt.¹⁶² Der vierte Patient wird mit MTX und Tocilizumab, einem Interleukin-6-Antikörper, behandelt. Es konnten bisher keine Unterschiede hinsichtlich vaskulärer Erkrankungen zwischen Patienten festgestellt werden, die Tocilizumab plus MTX bzw. eine MTX-Monotherapie erhalten.¹⁶³ Tocilizumab scheint somit einen ähnlichen Einfluss auf die Gefäße auszuüben wie MTX. Für eine längerfristige Therapie mit niedrig dosierten Glukokortikoiden konnte hingegen eine Assoziation mit dem vermehrten Auftreten von gravierenden kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen werden.^{164,165} Bei sechs der Studienteilnehmer ist ein Glukokortikoid in der Therapie enthalten (eine Monotherapie, fünf in Kombination mit anderen antirheumatischen Medikamenten). Zudem geben acht Patienten an, regelmäßig nicht-steroidale Antiphlogistika (konventionelle NSAIDs oder Coxibe) einzunehmen. Für diese Medikamentengruppe ist ebenfalls bekannt, dass sie zu einem Anstieg der Herzinfarktrate führt.¹⁶⁶

Welche Aussagen lassen sich bezüglich des Einflusses der Antihypertensiva auf das Gefäßsystem treffen? Alle standardmäßig eingesetzten Antihypertonika sind auch in unserer Studie vertreten (vgl. 4.2.1). In einer Metaanalyse von Michiaki Miyamoto et al zeigte sich, dass eine Mehrzahl der Studien, deren Zielparameter die sonographisch gemessene flussmedierte Dilatation ist, eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion durch die Einnahme von ACE-Hemmer, Diuretika und Angiotensin-Rezeptorblocker belegt.¹⁶⁷ Eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität wird laut einer

Metaanalyse von Law et al durch alle fünf Wirkstoffklassen erreicht.¹⁶⁸ Betablocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker scheinen zudem die Ausbreitung der Atherosklerose zu verhindern.¹⁶⁹⁻¹⁷² Es lässt sich schlussfolgern, dass Antihypertonika überwiegend einen protektiven Einfluss auf das Gefäßsystem ausüben und atherosklerotische Prozesse verhindern können.

Zusammenfassend sind die Auswirkungen der multiplen medikamentösen Therapien auf die Ergebnisse unserer Studie nur sehr schwer zu beurteilen. Sowohl die Basistherapeutika und Biologika als auch die Antihypertonika scheinen einen tiefgreifenden und überwiegend positiven Einfluss auf das Gefäßsystem auszuüben. Möglicherweise haben diese Medikamente somit verhindert, dass signifikante Gesichtsfelddefekte entstehen bzw. deren Ausmaß eingeschränkt. Dies ist auch bezüglich der okulären Pulsamplitude denkbar. Andererseits haben Medikamente aus der Substanzklasse der NSAIDs und Glukokortikoide durch ihre negative Auswirkung auf die Durchblutung eventuell dazu beigetragen, dass die Ergebnisse der perimetrischen Untersuchungen gravierender ausfallen. Zudem ist eine Einschränkung der visuellen Sinnesleistung durch die Medikamente nicht sicher auszuschließen. Eine abschließende und eindeutige Bewertung der Einflussnahme der Medikamente auf unsere Studienresultate ist letztlich nicht möglich.

6 Zusammenfassung

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die neben den typischen Veränderungen an den Gelenken eine akzelerierte Atherosklerose hervorzurufen scheint.⁶⁹ Die Mehrzahl der Patienten mit einer RA weist zusätzlich eine arterielle Hypertonie (aHT) auf.^{72,73} Diese Systemerkrankung ist ebenfalls ein Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose.⁹ Die Atherosklerose wiederum kann zu Durchblutungsstörungen führen. Vaskuläre Veränderungen einhergehend mit gestörter Zirkulation treten im Rahmen dieser Erkrankungen daher gehäuft auf.⁶⁵⁻⁶⁷ Liegen die RA und aHT gemeinsam vor, ist eine besonders ausgeprägte Modifikation der Gefäße mit konsekutiver Durchblutungsstörung anzunehmen. Wird diese Vermutung auf die Gefäße des Auges übertragen, so kann bei Patienten mit RA und aHT eine okuläre Mikrozirkulationsstörung angenommen werden. Diese würde zu einer Minderversorgung der retinalen Zellen und somit zu okulären sinnesphysiologischen Ausfällen führen, die eventuell noch vor morphologischen Veränderungen nachweisbar sind. Durch Untersuchung des Gesichtsfeldes mittels der Perimetrie lassen sich Funktionsverluste der Sinneszellen des Auges feststellen. In Studien mit Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) konnten bereits Störungen des Gesichtsfeldes nachgewiesen werden.¹²⁸

Auf diesen Überlegungen aufbauend wurden in der vorliegenden Studie die Gesichtsfelder von 20 Patienten mit RA, die zusätzlich eine aHT und Antikörper gegen cyclische-citrullinierte Peptide (CCP) im Serum aufwiesen, von 26 Hypertonikern und von 22 gesunden Kontrollprobanden mit drei unterschiedlichen perimetrischen Untersuchungsverfahren ermittelt und verglichen.

In der achromatischen Perimetrie wiesen die Rheuma-Patienten signifikant schlechtere Kennzahlen für die Verlustvarianz (LV) im Vergleich zu den Kontrollprobanden auf. Der von uns vermutete schädigende Effekt der RA und aHT auf das Gefäßsystem und die Blutzirkulation konnte hier demnach in Ansätzen nachgewiesen werden. Bei der achromatischen Perimetrie handelt es sich um ein bewährtes Untersuchungsverfahren, das jedoch erst Gesichtsfeldausfälle aufdeckt, wenn 25-35% der Nervenfasern geschädigt sind.

Die Blau-Gelb/Perimetrie zeichnet sich hingegen durch eine deutlich höhere Sensitivität bei der Detektion von Gesichtsfelddefekten aus. Bei dieser Untersuchung ließen sich bei den Rheuma-Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse für den Mittelwert der retinalen Empfindlichkeit (mittlere Empfindlichkeit = MS) und der Defekttiefe (mittlerer Defekt = MD) im Vergleich mit den Kontrollprobanden und mit den Hypertonikern nachweisen. Die Ergebnisse der Hypertoniker und Kontrollprobanden unterschieden sich nicht wesentlich voneinander. Hieraus lässt sich schlussfol-

gern, dass CCP-positive Rheuma-Patienten mit einer aHT eine signifikante Einschränkung des Gesichtsfeldes aufweisen, die jedoch nur mit sensitiven Untersuchungsmethoden detektiert werden kann. Die Hypothese, dass allein die aHT Störungen im Gesichtsfeld hervorruft, hat sich nicht bestätigt. Mögliche Gründe hierfür könnten unter anderem die mangelnde Ausprägung des Bluthochdruckes bei den untersuchten Hypertonie-Probanden, die protektive Wirkung von Antihypertensiva und der schützende Effekt der Autoregulation der retinalen und choroidealen Arterien darstellen.

Das dritte perimetrische Untersuchungsverfahren, die Flimmerperimetrie, konnte keine statistisch relevanten Abweichungen der Gesichtsfeldindices der drei Studiengruppen aufdecken. Die Methode scheint nicht sensitiv genug zu sein, um die in der Blau/Gelb-Perimetrie nachgewiesenen Gesichtsfelddefekte zu detektieren.

Die auffälligen Befunde in der achromatischen und Blau/Gelb-Perimetrie wurden mit der Krankheitsaktivität der Rheuma-Patienten und den Blutdruckwerten aller Probanden in Korrelation gesetzt. Eine relevante Abhängigkeit konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Zusätzlich zu den perimetrischen Untersuchungen wurde die dynamische Konturtonometrie (DCT) durchgeführt. Hiermit kann der intraokulare Druck (IOD) unabhängig von der Hornhautdicke und die okuläre Pulsamplitude (OPA) ermittelt werden. Die OPA steht für den von der kardialen Auswurfraction abhängigen Unterschied zwischen dem diastolischen und systolischen intraokularen Druck. Ein signifikanter Unterschied wäre für die Probanden mit aHT im Vergleich zu den Kontrollprobanden zu erwarten gewesen, ließ sich jedoch nicht nachweisen. Auch hier liegt möglicherweise die Ursache dafür in der zu geringen Ausprägung der aHT. Wesentliche Abweichungen der IOD-Werte zwischen den drei Studien-Gruppen konnten ebenfalls nicht festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass CCP-positive Rheuma-Patienten mit aHT Gesichtsfeldstörungen aufweisen, die mit sensitiven Untersuchungsmethoden wie der Blau/Gelb-Perimetrie dargestellt werden können. Diese Beobachtungen sollten bei künftigen perimetrischen Untersuchungen mit berücksichtigt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
2. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, et al. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003;21:1779-86.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
4. Lenz T. *Hypertonie in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Schattauer; 2008.
5. Delles C, McBride MW, Graham D, Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genetics of hypertension: from experimental animals to humans. *Biochim Biophys Acta* 2010;1802:1299-308.
6. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
8. Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 1977;86:675-84.
9. Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 1995;25:155-61.
10. Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK. Transfer of CD4(+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* 2000;102:2919-22.
11. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
12. Young JL, Libby P, Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002;88:554-67.
13. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2009;102:215-22.
14. Todesursachen. Statistisches Bundesamt, 2010. (Accessed 04.04.2011, at <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt.templateId=renderPrint.psml>.)
15. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007;370:591-603.

16. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007;369:425-35.
17. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis?: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1644-50.
18. Tsai WC, Li YH, Huang YY, Lin CC, Chao TH, Chen JH. Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:39-43.
19. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974;268:336-45.
20. Neubauer H. [Fundus oculi findings in arterial hypertension?]. *Internist (Berl)* 1974;15:485-96.
21. Pache M, Kube T, Wolf S, Kutschbach P. Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes? *J Hum Hypertens* 2002;16:405-10.
22. Ahmetoglu A, Erdol H, Simsek A, Gokce M, Dinc H, Gumele HR. Effect of hypertension and candesartan on the blood flow velocity of the extraocular vessels in hypertensive patients. *Eur J Ultrasound* 2003;16:177-82.
23. Fiedler GM. [Arterial hypertension - what's new?]. *Pharm Unserer Zeit* 2008;37:296-304.
24. Shah A, St. Clair EW, Song I-H, Sieper J. Rheumatoide Arthritis. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, eds. *Harrisons Innere Medizin*. 18 ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012:2958-71.
25. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:229.
26. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:707-22.
27. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-7.
28. van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes REM, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:916-23.
29. Deighton CM, Walker DJ, Griffiths ID, Roberts DF. The contribution of HLA to rheumatoid arthritis. *Clin Genet* 1989;36:178-82.
30. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.
31. Valenzuela A, Gonzalez-Escribano MF, Rodriguez R, Moreno I, Garcia A, Nunez-Roldan A. Association of HLA shared epitope with joint damage progression in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1999;60:250-4.

32. Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:293-8.
33. Raychaudhuri S, Remmers EF, Lee AT, et al. Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2008;40:1216-23.
34. de Vries R. Genetics of rheumatoid arthritis: time for a change! *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:227-32.
35. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis Rheum* 1999;42:1219-27.
36. Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, Rantapaa Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. *Scand J Rheumatol* 2010;39:454-60.
37. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis* 2011;70:508-11.
38. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum* 1997;40:1955-61.
39. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-108.
40. Cooles FA, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:233-40.
41. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
42. Muller-Ladner U, Kriegsmann J, Franklin BN, et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol* 1996;149:1607-15.
43. Wahle M. [Rheumatoid arthritis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:1745-54.
44. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:907-27.
45. Cruickshank B. The arteritis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1954;13:136-46.
46. Bacons PA, Kitas GD. The significance of vascular inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:621-3.
47. Saraux A, Allain J, Guedes C, Baron D, Youinou P, Le Goff P. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:752-4.
48. Sokoloff L, Bunim JJ. Vascular lesions in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis* 1957;5:668-87.

49. Feist E, Pleyer U. [Diseases of the outer eye in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol* 2010;69:403-10.
50. Jacobi C, Cursiefen C. [Ophthalmological complications in Sjogren's syndrome]. *Z Rheumatol* 2010;69:32-40.
51. Smith VA, Hoh HB, Easty DL. Role of ocular matrix metalloproteinases in peripheral ulcerative keratitis. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1376-83.
52. Prada J, Noelle B, Baatz H, Hartmann C, Pleyer U. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 gene expression in keratocytes from patients with rheumatoid corneal ulcerations. *Br J Ophthalmol* 2003;87:548-50.
53. McGavin DD, Williamson J, Forrester JV, et al. Episcleritis and scleritis. A study of their clinical manifestations and association with rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmol* 1976;60:192-226.
54. Jayson MI, Jones DE. Scleritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1971;30:343-7.
55. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
56. Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1184-91.
57. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
58. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.
59. Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 2008;26:651-75.
60. van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2232-41.
61. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005;52:3433-8.
62. Schuerwegh AJ, Ioan-Facsinay A, Dorjee AL, et al. Evidence for a functional role of IgE anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:2586-91.

63. Uysal H, Bockermann R, Nandakumar KS, et al. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. *J Exp Med* 2009;206:449-62.
64. J. Wollenhaupt RA. Recommendations for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Results from a German Consensus Conference: Update 2009. *Akt Rheumatol* 2009;34:234-9.
65. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-94.
66. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:149-53.
67. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7.
68. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
69. Tanasescu C, Jurcut C, Jurcut R, Ginghina C. Vascular disease in rheumatoid arthritis: from subclinical lesions to cardiovascular risk. *Eur J Intern Med* 2009;20:348-54.
70. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1876-90.
71. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722-32.
72. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008;67:64-9.
73. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:756-63.
74. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-9.
75. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107:1783-90.
76. Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:14871-6.
77. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.

78. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1286-98.
79. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1994;5:525-32.
80. Ekdahl C, Broman G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects. *Ann Rheum Dis* 1992;51:35-40.
81. Sachsenweger M, ed. *Augenheilkunde*. 2 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
82. A Simple Rebuttal. 2010. (Accessed 16.12.2012, at http://img.sparknotes.com/figures/E/eb57ee3c0bbce61d887722fc5931002b/anatomy_of_the_eye.jpg.)
83. Kiel JW. In: *The Ocular Circulation*. San Rafael (CA); 2010.
84. Bill A, Sperber GO. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye* 1990;4 (Pt 2):319-25.
85. Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL, Sinclair SH. Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1986;27:722-6.
86. Kiel JW. Choroidal myogenic autoregulation and intraocular pressure. *Exp Eye Res* 1994;58:529-43.
87. Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ. Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp Eye Res* 1997;64:737-44.
88. Lang GK. *Augenheilkunde*. 4. ed. Stuttgart: Thieme; 2008.
89. Netzhaut. (Accessed 16.12.2012, at <http://www.egbeck.de/skripten/12/bs12-36.htm>.)
90. Bowmaker JK, Dartnall HJ. Visual pigments of rods and cones in a human retina. *The Journal of Physiology* 1980;298:501-11.
91. Marc RE, Sperling HG. Chromatic organization of primate cones. *Science* 1977;196:454-6.
92. Eysel U. Sehsystem und Augenbewegungen. In: Klinke R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S, eds. *Physiologie*. 6 ed. Stuttgart: Thieme; 2009:718-38.
93. Anatomy 530a. Lecture notes. 2007. (Accessed 23.05.2011, at <http://instruct.uwo.ca/anatomy/530/530notes.htm>.)
94. Erb C, Göbel K. [Functional glaucoma diagnosis]. *Ophthalmologie* 2009;106:375-85.
95. Schiefer U, Patzold J, Dannheim F. [Conventional perimetry I: introduction-basics]. *Ophthalmologie* 2005;102:627-44.
96. Doktoranden-Infos. 1998. (Accessed 2011, at <http://www.sehbahn.de/site-sehbahn/downloads/doktorinfo.pdf>.)

97. Schröder A, Assali B, Rüfer F, Erb C. [Visual field in patients with arterial hypertension]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2003;220:689-94.
98. Schacher B. Okuläre Mikrozirkulation und sinnesphysiologische Veränderungen bei Patienten mit CCP-positiver Rheumatoider Arthritis. Berlin: Charité-Universitätsmedizin Berlin; 2008.
99. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
100. Bailey IL, Lovie JE. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt* 1976;53:740-5.
101. Octopus® 300. (Accessed 06.06.2011, at <http://www.haagstreit.de/index.php?id=5366>.)
102. Schiefer U, Patzold J, Wabbels B, Dannheim F. [Conventional perimetry. Part 3: Static perimetry: grid-strategy-visualisation]. *Ophthalmologe* 2006;103:149-63.
103. Schiefer U, Patzold J, Wabbels B, Dannheim F. [Conventional techniques of visual field examination: part 4 Static perimetry: interpretation - perimetric indices - follow-up - perimetry in childhood]. *Ophthalmologe* 2006;103:235-54.
104. Kniestedt C, Kanngiesser HE. [Dynamic contour tonometry]. *Ophthalmologe* 2006;103:713-21.
105. Boers M, Tugwell P, Felson DT, et al. 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* 1994;41:86-9.
106. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995;38:38-43.
107. Prevoo ML, van Riel PL, van 't Hof MA, et al. Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:589-94.
108. Blutsenkung. 2006. (Accessed 23.05.2011, at <http://www.rheuma-online.de/a-z/b/blutsenkung.html>.)
109. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-20.
110. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. 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* 1995;38:44-8.
111. DAS score. 2007. (Accessed 12.06.2011, at <http://www.das-score.nl/>.)
112. Smolen JS, Aletaha D. Activity assessments in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:306-13.

113. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796-806.
114. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S100-8.
115. Callahan LF, Pincus T, Huston JW, 3rd, Brooks RH, Nance EP, Jr., Kaye JJ. Measures of activity and damage in rheumatoid arthritis: depiction of changes and prediction of mortality over five years. *Arthritis Care Res* 1997;10:381-94.
116. Pincus T, Sokka T. Quantitative measures for assessing rheumatoid arthritis in clinical trials and clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:753-81.
117. Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1022-4.
118. Breivik EK, Bjornsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain* 2000;16:22-8.
119. Lautenschlager J, Mau W, Kohlmann T, et al. [Comparative evaluation of a German version of the Health Assessment Questionnaire and the Hannover Functional Capacity Questionnaire]. *Z Rheumatol* 1997;56:144-55.
120. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.
121. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003;30:167-78.
122. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:20.
123. Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: status and review. *Arthritis Care Res* 1992;5:119-29.
124. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996;23:1407-17.
125. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:63-74.
126. Mallinson T, Cella D, Cashy J, Holzner B. Giving meaning to measure: linking self-reported fatigue and function to performance of everyday activities. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:229-41.
127. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:811-9.

128. Erb C, Hettesheimer H, Stübiger N, Voelker W. [Noise field findings in 24 patients with coronary heart disease]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2000;217:274-7.
129. Schröder A, Erb C, Falk S, Schwartz G, Radermacher J, Winter R. [Color vision defects in patients with arterial hypertension]. *Ophthalmologe* 2002;99:375-9.
130. Kurtenbach A, Flögel W, Erb C. Anomaloscope matches in patients with diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:79-84.
131. Blackwell O. Visual performance data for 156 normal observers of various ages. *Journal of Ies* 1971;1:3-13.
132. Waudby CJ, Berg RL, Linneman JG, et al. Cataract research using electronic health records. *BMC Ophthalmol* 2011;11:32.
133. Grüner, F. Prävalenz, Inzidenz und Ursache von Blindheit und wesentlicher Sehbehinderung in Hessen. Marburg: Philipps-Universität Marburg; 2002.
134. Silber S, Richartz BM, Goss F, Haerer W, Glowatzki M, Schmieder RE. [Care of hypertensive patients seen by cardiologists: results of the Snapshot Hypertension Registry]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:2430-5.
135. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008;35:398-406.
136. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:359-69.
137. Matthey DL, Thomson W, Ollier WE, et al. 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* 2007;56:1408-16.
138. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003;114:647-52.
139. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol* 1999;117:573-83.
140. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:741-8.
141. Stiles WS. The Directional Sensitivity of the Retina and the Spectral Sensitivities of the Rods and Cones. *Proceedings of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences* 1939;127:64-105.
142. Wiederholt MB, H.; Bräuer B. *Excerpta ophthalmologica: Bildatlas zur Physiologie und Pathophysiologie der Mikrozirkulation des Auges*. München: Med. Service; 1999.
143. Wild JM. Short wavelength automated perimetry. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:546-59.

144. Gonzalez-Hernandez M, Garcia-Feijoo J, Mendez MS, de la Rosa MG. Combined spatial, contrast, and temporal functions perimetry in mild glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:514-22.
145. Rüfer F. [Sources of error in Goldmann applanation tonometry]. *Ophthalmologie* 2011;108:546-52.
146. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975;53:34-43.
147. Boehm AG, Weber A, Pillunat LE, Koch R, Spoerl E. Dynamic contour tonometry in comparison to intracameral IOP measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:2472-7.
148. Lamparter J, Hoffmann EM. [Measuring intraocular pressure by different methods]. *Ophthalmologie* 2009;106:676-82.
149. Detry-Morel M, Jamart J, Detry MB, Ledoux A, Pourjavan S. [Clinical evaluation of the Pascal dynamic contour tonometer]. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:260-70.
150. Perkins ES. The ocular pulse. *Curr Eye Res* 1981;1:19-23.
151. Hoffmann EM, Pfeiffer N, Barleon L, Grus FH. [Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. Comparison of intraocular pressure measurements in the course of product certification according to EN ISO 8612:2001]. *Ophthalmologie* 2006;103:317-20.
152. Cook JA, Botello AP, Elders A, et al. Systematic Review of the Agreement of Tonometers with Goldmann Applanation Tonometry. *Ophthalmology* 2012.
153. Brunner P, Dassinger M, Kober M, Kopp K, Kuhlmann A. ROTE LISTE® Online. In: Rote Liste® Service GmbH; 2012.
154. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R151.
155. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:677-80.
156. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.
157. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006;55:531-6.
158. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3790-8.
159. Tanay A, Leibovitz E, Frayman A, Zimlichman R, Shargorodsky M, Gavish D. Vascular elasticity of systemic lupus erythematosus patients is associated with steroids and hydroxychloroquine treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:24-34.

160. Hurlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184-7.
161. Sidiropoulos PI, Siakka P, Pagonidis K, et al. Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2009;38:6-10.
162. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
163. Senolt L, Vencovsky J, Pavelka K, Ospelt C, Gay S. Prospective new biological therapies for rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009;9:102-7.
164. Davis JM, 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:820-30.
165. Wolfe F, Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: a cohort and nested case-control analysis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2612-21.
166. van der Linden MW, van der Bij S, Welsing P, Kuipers EJ, Herings RMC. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2009;68:668-73.
167. Miyamoto M, Kotani K, Ishibashi S, Taniguchi N. The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilation in hypertensive patients. *Int J Vasc Med* 2012;2012:453264.
168. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj* 2009;338:b1665.
169. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004;110:1103-7.
170. Patarroyo Aponte MM, Francis GS. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Antagonists in Atherosclerosis Prevention. *Curr Cardiol Rep* 2012.
171. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE, et al. Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med* 2007;147:10-8.
172. Anacak GY, Ustunes L, Dilsiz OY, Ergul A. Lacidipine has antiatherosclerotic effects independent of its actions on lipid metabolism and blood pressure. *Vascul Pharmacol* 2010;53:193-9.

8 Abbildungsverzeichnis

8.1 Abbildungen

Abbildung 1: Symptome und Verlauf der aHT und ihrer Folgeerkrankungen ¹⁵	4
Abbildung 2: A) Fundusveränderungen bei milder hypertensiver Retinopathie. AVN = arteriovenous nipping = arteriovenöse Einkerbung (Kreuzungszeichen). B) Zeichen einer schweren hypertensiven Retinopathie. CWS=Cotton Wool Spot, FH = flame-shaped retina haemorrhage = retinale Blutung, DS = swelling of the optic disc = Schwellung der Papille ¹⁶	5
Abbildung 3: medikamentöses Therapie-Schema der aHT ²³ , CV=kardiovaskulär	8
Abbildung 4: schematische Darstellung der an der Synovialitis beteiligten Zytokine und Abwehrzellen ⁴¹	10
Abbildung 5: Typischer Inspektionsbefund bei RA-Patienten: Schwellung der Metacarpophalangealgelenke (MCP) und proximalen Interphalangealgelenke (PIP) ⁴³ ..	11
Abbildung 6: Ursachen der aHT bei Rheuma-Patienten ⁷⁸	16
Abbildung 7: Aufbau des Auges ⁸²	17
Abbildung 8: Schematische Darstellung der Retina ⁸⁹	18
Abbildung 9: Verlauf der Sehbahn ⁹³	20
Abbildung 10: "Octopus 300"®-Perimeter ¹⁰¹	31
Abbildung 11: Befundausdruck der achromatischen Perimetrie.....	34
Abbildung 12: Pulsar-Perimeter (links) und Ringmuster der Reizmarke (rechts)	36
Abbildung 13: Fluoreszeinhalbkreise bei der Augeninnendruckmessung nach Goldmann	37
Abbildung 14: Untersuchung mittels dynamischer Konturtonometrie (links), Messkölbchen des DCT-Gerätes (rechts) ¹⁰⁴	37
Abbildung 15: Befundausdruck DCT	38
Abbildung 16: Gelenkschemafigur zur Dokumentation der Anzahl schmerzhafter (TJC) und geschwollener Gelenke (SJC)	40
Abbildung 17: Werteverteilung der NRS(numerische Rating-Skala) Schmerz und Krankheitsaktivität..	53
Abbildung 18: Werteverteilung des Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) Scores und des Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI).....	53
Abbildung 19: Werteverteilung des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) Scores und der Morgensteifigkeit (MST).....	53
Abbildung 20: Boxplot-Darstellung der LV-Werteverteilung der achromatischen Perimetrie	57

Abbildung 21: Boxplot-Darstellung der MS-Werteverteilung der Blau/Gelb-Perimetrie	60
Abbildung 22: Boxplot-Darstellung der MD-Werteverteilung der Blau/Gelb-Perimetrie	60
Abbildung 23: Boxplot-Darstellung der LV-Werteverteilung der Blau/Gelb-Perimetrie	60
Abbildung 24: Autoregulation des okulären Perfusionsdrucks in der Retina ¹⁴²	74

8.2 Tabellen

Tabelle 1: Definitionen und Klassifikation der Blutdruckwerte (in mmHg) ²	2
Tabelle 2: Klassifikation der hypertensiven Fundusveränderungen nach Keith, Wagener, Barker und die typischerweise einhergehende Symptomatik der Hypertonie ¹⁹	6
Tabelle 3: hypertensive und atherosklerotische Gefäßänderungen nach Neubauer ²⁰	6
Tabelle 4: ACR 1987 Kriterien ⁵⁵	13
Tabelle 5: Geschlechter-, Altersverteilung, Body Mass Index (BMI) und mittlerer arterieller Druck (MAD) im Gruppenvergleich	47
Tabelle 6: statistischer Vergleich des Alters, BMIs (Body Mass Index) und MADs (mittlerer arterieller Druck)	48
Tabelle 7: Gruppe der Hypertonie- und RA-Patienten im statistischen Vergleich hinsichtlich Dauer der arteriellen Hypertonie (aHT) in Jahren	48
Tabelle 8: kategorisierte Übersicht der Therapie der arteriellen Hypertonie	49
Tabelle 9: deskriptive Statistik der Krankheitsdauer der Rheumatoiden Arthritis in Jahren	49
Tabelle 10: kategorisierte Übersicht der Therapie der Rheumatoiden Arthritis	50
Tabelle 11: CCP-AK-Titer und oberer Normwert, relative CCP-Erhöhung, Rheumafaktor und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) im Einzelnen	51
Tabelle 12: deskriptive Statistik des Disease Activity Score 28 (DAS-28) nach Kategorien	51
Tabelle 13: deskriptive Statistik des Clinical Disease Activity Index (CDAI) nach Kategorien	52
Tabelle 14: deskriptive Statistik der Selbstbeurteilungsparameter	52
Tabelle 15: sphärisches Äquivalent, Cup/Disk-Ratio (CDR) und mit dem Goldmantonometer ermittelter intraokularer Druck (IOD) im Gruppenvergleich	54
Tabelle 16: Sehschärfe als Visus und logMAR im Gruppenvergleich	55
Tabelle 17: statistischer Vergleich des korrigierten Visus (Vcc)	55
Tabelle 18: Gesichtsfeldindices der achromatischen Perimetrie im Gruppenvergleich	56
Tabelle 19: statistischer Vergleich der Verlustvarianz-Werte der achromatischen Perimetrie	56

Tabelle 20: Korrelation zwischen der Verlustvarianz der achromatischen Perimetrie und den Blutdruckwerten (MAD = mittlerer arterieller Druck) sowie den rheumatologischen Krankheitsaktivitäts-Indices (DAS = Disease Activity Score, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, HAQ-DI= Health Assessment Questionnaire Disability).....	57
Tabelle 21: Untersuchungsdauer und Zuverlässigkeitsindices der achromatischen Perimetrie im Gruppenvergleich.....	58
Tabelle 22: Gesichtsfeldindices der Blau/Gelb-Perimetrie im Gruppenvergleich.....	59
Tabelle 23: statistischer Vergleich der Gesichtsfeldindices der Blau/Gelb-Perimetrie	59
Tabelle 24: Korrelation zwischen den Gesichtsfeldindices der Blau/Gelb-Perimetrie und den Blutdruckwerten (MAD = mittlerer arterieller Druck)	61
Tabelle 25: Korrelation zwischen den Gesichtsfeldindices der Blau/Gelb-Perimetrie und den rheumatologischen Krankheitsaktivitäts-Indices (DAS = Disease Activity Score, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, HAQ-DI= Health Assessment Questionnaire Disability)....	61
Tabelle 26: Untersuchungsdauer und Zuverlässigkeitsindices der Blau/Gelb-Perimetrie im Gruppenvergleich.....	62
Tabelle 27: Gesichtsfeldindices der Flimmerperimetrie im Gruppenvergleich	63
Tabelle 28: Untersuchungsdauer und Zuverlässigkeitsindices der Flimmerperimetrie im Gruppenvergleich.....	64
Tabelle 29: okuläre Pulsamplitude (OPA) und Augeninnendruck (IOD) der digitalen Konturtonometrie (DCT) sowie der Goldmann-Tonometrie (GAT) im Gruppenvergleich	65
Tabelle 30: statistischer Vergleich der DCT-IOD-Werte.....	65
Tabelle 31: Korrelation zwischen den Blutdruckwerten (MAD = mittlerer arterieller Druck) und der okulären Pulsamplitude (OPA) sowie dem Augeninnendruck (IOD) der digitalen Konturtonometrie (DCT)	66

9 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Proteine
ACR	American College of Rheumatology
aHT	arterielle Hypertonie
AK	Antikörper
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
asb	Apostilb
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
AVN	arteriovenous nipping (deutsch: arteriovenöse Einkerbung)
BMI	Body Mass Index
Ca	Calcium
CCP	cyclisches citrulliniertes Peptid
cd	Candela
CD	cluster of differentiation (deutsch: Unterscheidungsgruppen)
CDAI	Clinical Disease Activity Index (deutsch: klinischer Krankheitsaktivitäts-Index)
CDR	Cup/Disk-Ratio
cm	Zentimeter
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (deutsch: chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP	C-reaktives Protein
CV	cardiovascular (deutsch: kardiovaskulär)
CWS	Cotton Wool Spot
cycle	cycle (deutsch: Kreis)
DAS	Disease Activity Score (deutsch: Bewertungsziffer der Krankheitsaktivität)
dB	Dezibel
DCT	dynamische Konturtonometrie
deg	degree (deutsch: Grad)
DMARDs	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
dpt	Dioptrie
DR	D related
DS	swelling of the optic disc (deutsch: Schwellung der Papille)
EAM	extraartikuläre Organmanifestation

ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (deutsch: Beurteilung der funktionellen Beeinträchtigung und der Erschöpfungssymptomatik unter einer Therapie bei chronisch kranken Patienten)
Fc	fragment crystallizable (deutsch: kristallisierbares Fragment)
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
FH	flame-shaped retina haemorrhage (deutsch: retinale Blutung)
GAT	Goldmann-Tonometrie
GH	general health (deutsch: allgemeiner Gesundheitszustand)
h	Stunde
H _A	Alternativhypothese
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index (deutsch: Fragebogen für die Beurteilung der Gesundheit und des Behinderungsindex)
Hg	Quecksilber
HLA	humanes Lymphozytenantigen
Ig	Immunglobulin
IGA	investigator's global Assessment of disease activity (deutsch: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Untersucher)
IL	Interleukin
IOD	intraokularer Druck
KHK	koronare Herzerkrankung
K-Zelle	Koniozelluläre Ganglienzelle
l	Liter
log	Logarithmus
LIPCOF	lidkantenparallele konjunktivale Falten
LUE	Lichtunterschiedsempfindlichkeit
LV	loss variance (deutsch: Verlustvarianz)
m	Meter
M.	Musculus
MAD	median absolute deviation (deutsch: mittlere absolute Abweichung)
MAD	mittlerer arterieller Druck
MAR	Minimum Angle of Resolution (deutsch: kleinster Auflösungswinkel)
MCP	Metacarpophalangeal-Gelenk
MD	mean defect (deutsch: Mittlerer Defekt)
MDI	medizinisch-diagnostisches Institut

MHC	Major Histocompatibility Complex (deutsch: Haupthistokompatibilitätskomplex)
mm	Millimeter
ms	Millisekunde
MS	mean sensivity (deutsch: Mittlere Empfindlichkeit)
MST	Morgensteifigkeit
MTX	Methotrexat
M-Zelle	Magnozelluläre Ganglienzelle
n	Anzahl
N ₀	Nullhypothese
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
NRS	numerische Rating-Skala
NSAID	nicht steroidale Antiphlogistika
OPA	okuläre Pulsamplitude
p	Wahrscheinlichkeit
PGA	patient's global assessment of disease activity (deutsch: Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten)
PIP	proximales Interphalangeal-Gelenk
PUK	periphere ulzerative Keratitis
P-Zelle	Parvozelluläre Ganglienzelle
r	Korrelationskoeffizient
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RR	Blutdruck (gemessen nach Riva-Rocci)
sLV	square root of loss variance (deutsch: Quadratwurzel der Verlustvarianz)
SJC	swollen joint count (deutsch: Anzahl geschwollener Gelenke)
STD	standard deviation (deutsch: Standardabweichung)
TJC	tender joint count (deutsch: Anzahl schmerzhafter Gelenke)
TNF	Tumornekrosefaktor
U	Units
V.a.	Verdacht auf
V _{cc}	Visus cum correctione
V _{sc}	Visus sine correctione
WHO	World Health Organisation (deutsch: Weltgesundheitsorganisation)
w : m	weiblich : männlich

10 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Carl Erb, Berlin und Frau Dr. med. Rieke Alten, Berlin.

Herrn Prof. Erb möchte ich für seine hervorragende Betreuung und konstruktive Zusammenarbeit danken, ohne die das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Frau Dr. Alten danke ich herzlich für die kontinuierliche Begleitung und wertvollen Denkanstöße.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Frau Katja Göbel, Fachärztin für Augenheilkunde, und Frau Melanie Heinke, Assistenzärztin in der Weiterbildung, für die Hilfestellung bei den ophthalmologischen Untersuchungen.

Weiterer Dank gilt Herrn Prof. Rainer Schlittgen für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Für die kollegiale Zusammenarbeit und das hohe Engagement von Robert Zielke bei der Durchführung der Studie bin ich ebenfalls sehr dankbar.

Ich möchte mich bei allen Probanden, die an dieser Studie teilgenommen haben und mir somit das Anfertigen dieser Arbeit ermöglichten, herzlich bedanken.

Ganz besonders danke ich meiner Familie, deren Unterstützung und Beistand zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

11 Lebenslauf

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

12 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Sarah Schlittgen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Okuläre sinnesphysiologische Veränderungen bei Hypertonikern und bei Patienten mit CCP-positiver Rheumatoider Arthritis und arterieller Hypertonie‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Berlin, den 17.09.2013

Unterschrift