

Veränderungen der retinalen Mikrozirkulation bei rheumatoider Arthritis - Vergleich von erkrankten und gesunden Patienten sowie Korrelation mit Erkrankungsaktivität/-dauer

Abdelrahman Assaf

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christoph Schmaderer
2. apl. Prof. Dr. Ines Lanzl

Die Dissertation wurde am 27 . 12 . 2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 07 . 08 . 2024
angenommen.



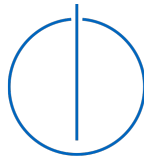
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Promotion Dr. med.

**Veränderungen der retinalen
Mikrozirkulation bei rheumatoider
Arthritis - Vergleich von erkrankten und
gesunden Patienten sowie Korrelation
mit Erkrankungsaktivität/-dauer**

Assaf, Abdelrahman





FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Promotion Dr. med.

**Veränderungen der retinalen
Mikrozirkulation bei rheumatoider Arthritis
- Vergleich von erkrankten und gesunden
Patienten sowie Korrelation mit
Erkrankungsaktivität/-dauer**

Author:	Assaf, Abdelrahman
Supervisor:	Prof. Dr.med Christoph Schmaderer
Advisor:	PD.Dr.med Phillip Moog, Dr.med Roman Günthner
Submission Date:	27.12.2023



Ich versichere, dass ich diese Dissertation selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

München, 27.12.2023

Assaf, Abdelrahman

Danksagungen

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Christoph Schmauderer, sowie PD Dr. Phillip Moog für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Unterstützung während der Doktorarbeit. Ebenso möchte ich mich bei meinem Mentor, Dr. Roman Günthner, für die tollen Ratschläge, Kritik und Korrektur bei der Erstellung dieser Dissertation bedanken. Meine ausgesprochene Dankbarkeit richtet sich natürlich auch an die Doktorandengruppe für die gute Zusammenarbeit und die gegenseitige Hilfe. Weiter möchte ich mich bei allen an der Ariadne-Studie beteiligten Studienärzten, Dr. Matthias Braunsch, Dr. Quirin Bachmann und Dr. Georg Lorenz, bedanken. Ganz großes Dankeschön an Prof. Ines Lanzl, Prof. Konstantin Kotliar, Dr. Franziska Bauer und Dr. Baha Alsaify für die tolle Unterstützung bei dieser Dissertation sowie bei allen an der Studie teilnehmenden Patienten. Nicht zuletzt bedanke ich mich herzlich bei meiner Mutter, meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung und Geduld während der Arbeit an dieser Dissertation.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
1 Abstract	1
2 Einleitung	3
2.1 Rheumatoider Arthritis (RA):	3
2.1.1 Entzündungsparameter und Krankheitsaktivität:	5
2.2 Anatomie des Auges und Mikrozirkulation :	7
2.2.1 Regulation der Gefäßweite und Veränderung bei Inflammation: .	8
2.2.2 Studienlage zur Retinale Gefäßanalyse (RVA) :	9
3 Zielsetzung und Relevanz der Arbeit	13
4 Methodik	15
4.1 Studiendesign:	15
4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterium:	15
4.1.2 Teilnehmerrekrutierung:	15
4.2 Retinale Gefäßanalyse (RVA):	16
4.2.1 Statische retinale Gefäßanalyse (SRVA):	16
4.2.2 Dynamische Retinale Gefäßanalyse (DRVA)	17
4.3 Statistische Auswertung	23
5 Ergebnisbeschreibung der klinisch-experimentelle Studie	24
5.1 Basisdemografie der dynamischen RVA-Kohorten vs. gesunden Probanden	24
5.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung:	24
5.1.2 Erkrankungsdauer und -aktivität und Serologie des Kollektivs mit rheumatoider Arthritis:	24
5.1.3 Risikofaktoren und Störfaktoren der RVA:	26
5.1.4 Aktuelle Therapie:	27
5.2 Die DVA-Parameter aMax und vMax:	27
5.2.1 Qualität der Untersuchung:	27
5.2.2 Vergleich aMax und vMax bei RA-Kohorte vs. gesunden Probanden:	28
5.3 Basisdemografie der statischen RVA-Kohorten vs. gesunden Probanden: .	29
5.3.1 Alters- und Geschlechterverteilung:	30
5.3.2 Erkrankungsdauer und -aktivität und Serologie des Kollektivs mit rheumatoider Arthritis:	30
5.3.3 Risikofaktoren und Störfaktoren der RVA:	31

5.3.4	aktuelle Therapie:	33
5.4	Die SRVA-Parameter CRVE, CRAE und AVR:	33
5.5	Korrelation mit Erkrankungsaktivität/-dauer	35
5.5.1	DVA-Gruppe	35
5.5.2	SRVA-Gruppe	36
6	Diskussion	40
6.1	Ergebnisse	40
6.2	Limitationen	44
	Abbildungsverzeichnis	46
	Tabellenverzeichnis	47
	Akronyme	48
	Literatur	50

1 Abstract

Title: Changes in Retinal Microcirculation in Rheumatoid Arthritis Comparison of Affected and Healthy Patients and Correlation with Disease Activity/Duration.

Patients with rheumatoid arthritis (RA) have a high risk of developing cardiovascular diseases due to endothelial dysfunction, which is a risk factor for cardiovascular events. In order to assess the structural and functional changes in the retinal microvasculature of patients with RA, a non-invasive Retinal Vessels Analyzer (RVA) was used to study 44 patients with RA (mean age 57.43±13.19 years) and compare them to a control group of 44 age-matched healthy individuals. The RVA was used to measure various parameters, including the Central Retinal Artery Equivalent (CRAE), Central Retinal Vein Equivalent (CRVE), and Arterio-Venous Ratio (AVR), as well as the response of the retinal vessels to flickering light. After a 50 second baseline, rectangular shape, monochromatic flickering light (530-600 nm) of 12.5 Hz for 20 seconds was applied three times. The vascular reaction to the flickering light was analyzed. The results of the study showed that patients with RA had significantly higher CRVE and lower AVR compared to the control group, indicating structural changes in the retinal microvasculature. The patients with RA also had a significantly stronger arterial dilation response to flickering light compared to the control group, indicating functional changes in the retinal microvasculature. There was also a negative significant correlation between the maximum arterial diameter (aMAX) and interleukin-6 (IL-6) in patients with moderate to high disease activity. These findings suggest that RVA can be a useful tool for detecting structural and functional changes in the retinal microvasculature of patients with RA and that the disease activity of RA may be related to these changes. However, the study notes that a larger cohort with a wider range of disease activity is needed to fully understand the effect of chronic inflammatory diseases on endothelial function.

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) haben aufgrund einer endothelialen Dysfunktion ein erhöhtes Risiko, kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln, was zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse führen kann. Um strukturelle und funktionelle Veränderungen in der retinalen Mikrovaskulatur von Patienten mit RA zu beurteilen, wurde ein nicht-invasiver Retinal Vessels Analyzer (RVA) verwendet, um 44 Patienten mit RA (mittleres Alter $57,43 \pm 13,19$ Jahre) zu untersuchen und mit einer Kontrollgruppe von 44 altersentsprechenden gesunden Individuen zu vergleichen. Der RVA wurde verwendet, um verschiedene Parameter wie den zentralen retinalen Arterienradius (CRAE), den zentralen retinalen Venendurchmesser (CRVE) und das arteriovenöse Verhältnis (AVR) sowie die Reaktion der retinalen Gefäße auf flackerndes Licht zu messen oder zu berechnen. Nach einer 50-sekündigen Baseline wurde dreimal ein rechteckiges, monochromatisches flackerndes Licht (530-600 nm) mit 12,5 Hz für 20 Sekunden angewendet, um die vaskuläre Reaktion zu analysieren. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass Patienten mit RA im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere CRVE und niedrigere AVR aufwiesen, was auf strukturelle Veränderungen in der retinalen Mikrovaskulatur hinweist. Die Patienten mit RA zeigten auch eine signifikant stärkere arterielle Dilatationsreaktion auf flackerndes Licht im Vergleich zur Kontrollgruppe, was auf funktionelle Veränderungen in der retinalen Mikrovaskulatur hinweist. Es bestand auch eine signifikante negative Korrelation zwischen dem maximalen arteriellen Durchmesser (aMAX) und Interleukin-6 (IL-6) bei Patienten mit moderater bis hoher Krankheitsaktivität. Diese Ergebnisse legen nahe, dass der RVA ein nützliches Instrument zur Erkennung struktureller und funktioneller Veränderungen in der retinalen Mikrovaskulatur von Patienten mit RA sein kann, und dass die Krankheitsaktivität von RA mit diesen Veränderungen in Zusammenhang stehen kann. Die Studie weist jedoch darauf hin, dass eine größere Kohorte mit einem breiteren Spektrum an Krankheitsaktivität erforderlich ist, um den Effekt chronisch entzündlicher Erkrankungen auf die endotheliale Funktion vollständig zu verstehen.

2 Einleitung

2.1 Rheumatoider Arthritis (RA):

Der Begriff Rheuma stammt aus der alten griechischen Sprache. Die rheumatoiden Erkrankungen sind durch reißende Schmerzen im muskuloskelettalen System, vor allem an den Gelenken, charakterisiert. Sie können sich aber auch in anderen Organen manifestieren.[64]

Die rheumatoide Arthritis ist mit einer Prävalenz von ca. 1% die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung [64]. Entzündliche Prozesse spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (RA). Die genaue Ursache der RA ist nicht bekannt, aber es wird angenommen, dass genetische und Umweltfaktoren beteiligt sind. Rauchen, Übergewicht und Hormonveränderungen können das Risiko für die Entwicklung von RA erhöhen [1, 21, 20]. Die chronische autoimmune Systemerkrankung betrifft vor allem die Synovia und gelenknahes Bindegewebe. Ohne Therapie hat die Krankheit einen progredienten Verlauf und zerstört die betroffenen Gewebe. Eine hohe Krankheitsaktivität, das Vorliegen von Antikörpern und eine frühe Gelenkmanifestation sprechen eher für ein schlechteres Outcome. Außerdem beeinträchtigt die Erkrankung die Lebensqualität und erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität.[58]. Der Pathomechanismus der rheumatoiden Arthritis (RA) ist komplex und beinhaltet sowohl immunologische als auch entzündliche Prozesse. Es wird angenommen, dass die Krankheit durch eine Kombination von genetischen und Umweltfaktoren ausgelöst wird. Bei Patienten mit RA kommt es zu einer Fehlsteuerung des Immunsystems, bei der körpereigene Zellen und Gewebe als fremd erkannt und angegriffen werden. Diese autoimmune Reaktion führt zu einer chronischen Entzündung in den betroffenen Gelenken und umgebenden Geweben. Die entzündliche Reaktion wird durch eine Vielzahl von Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren vermittelt, die von aktivierten Immunzellen und Synovialzellen produziert werden. Diese Moleküle tragen zur Rekrutierung weiterer Immunzellen in die betroffenen Gewebe bei und fördern die Freisetzung von Enzymen, die den Knorpel und die Knochen im Gelenk zerstören. Die resultierende Schädigung des Gelenkknorpels und des Knochens führt zu Schmerzen, Schwellungen und Steifheit der betroffenen Gelenke und kann langfristig zu schweren Gelenkschäden und Funktionsverlust führen [69, 80]. Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine entzündliche Erkrankung, die hauptsächlich die Gelenke betrifft. Die Symptome der RA umfassen Schmerzen, Schwellungen und Steifheit der Gelenke, insbesondere in den Fingern, Handgelenken und Knien. Diese Symptome können sich im Laufe der Zeit verschlimmern und zu Funktionsstörungen führen. Zusätzlich zu diesen Gelenkmanifestationen kann RA auch andere Organe betreffen. Eine der

häufigsten extragelenkigen Manifestationen von RA ist die Lungenbeteiligung. Dies kann zu Symptomen wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen und Husten führen. RA kann auch die Haut betreffen und zu Hautläsionen, wie Rheumaknötchen und vaskulitischen Läsionen, führen. Eine seltene, aber potenziell schwere Komplikation ist die Episkleritis, eine Entzündung der äußeren Schicht des Auges. RA kann auch neurologische Symptome verursachen, wie zum Beispiel Taubheitsgefühle, Kribbeln und Schwäche in den Gliedmaßen. Andere seltene Komplikationen sind die Beteiligung des Herzens und der Blutgefäße, einschließlich der Herzkranzgefäße und des Schlaganfalls. [60, 71]. Die Diagnose von RA beruht auf klinischen und labortechnischen Untersuchungen. Eine Blutuntersuchung kann eine erhöhte Konzentration von Rheumafaktoren und Antikörpern gegen citrullinierte Peptide (Anti-CCP) zeigen. Bildgebende Verfahren wie Röntgenaufnahmen und Magnetresonanztomographie (MRT) können ebenfalls eingesetzt werden, um Gelenkschäden zu visualisieren und den Verlauf der Erkrankung zu überwachen [66]. Die Behandlung von RA umfasst Medikamente, Physiotherapie und in einigen Fällen auch chirurgische Eingriffe. Zu den Medikamenten gehören entzündungshemmende Mittel wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) und Biologicals. DMARDs sind Medikamente, die das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen oder stoppen können. Biologicals greifen gezielt in den Entzündungsprozess ein und können eine wirksame Behandlungsoption für Patienten sein, die nicht auf herkömmliche DMARDs ansprechen [23]. Die Prävention von RA ist nicht möglich, da die Ursache der Erkrankung nicht vollständig verstanden wird. Rauchen ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung von RA, daher ist das Vermeiden oder Aufgeben des Rauchens ein wichtiger Schritt zur Reduzierung des Risikos [23].

Ursache und Genese:

Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung und Verschlechterung der Rheumatoide Arthritis.[15] Eine positive Assoziation von ACPA (Anti-Citrullinated Protein Antibody)-Positivität besteht und spricht für eine schlechtere Prognose bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Ursache der Erkrankung ist weiterhin nicht geklärt, eine genetische Prädisposition ist jedoch nachgewiesen. Zu dieser gehört die Expression der Allele aus der HLADRB1-Region. Die rheumatoide Arthritis ist eine Erkrankung, die in die Kategorien seropositiv und seronegativ eingeteilt werden kann, abhängig davon, ob im Blut des Patienten Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) und/oder Rheumafaktoren nachweisbar sind. Hierbei gilt der Verlauf der seropositiven rheumatoiden Arthritis als aggressiver. Die genaue Pathogenese ist nicht geklärt. Eine Abnormalität der CD4-positive T-Zellen weist darauf hin, dass ein Zusammenhang damit vorliegen könnte. Außerdem haben die Acetylcholin-produzierenden CD4-positiven T-Zellen einen Einfluss auf den Blutdruck und die endotheliale Funktion. [73] [62]. Vaskulitiden, Entzündungen und Superoxidanion-Radikale haben einen funktionalen und strukturalen Einfluss auf das Endothel. Eine vagale Dysfunktion könnte eine Erstmanifestation von rheumatoider Arthritis darstellen. [42]

2.1.1 Entzündungsparameter und Krankheitsaktivität:

Eine systemische Immunantwort kann man durch verschiedene Änderungen in der Zusammensetzung des Blutes erkennen. Hierzu zählen die Zytokine, wie z.B. IL-6, IL-1 und Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha. Zytokine aktivieren in der Leber die Produktion von Akute-Phase-Proteinen, die auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) erhöhen. 1-2 Tage nach Beginn der Entzündung sind diese Proteine im Plasma nachweisbar. [76]

C-reaktive Protein (CRP):

Das CRP zählt als einer der unspezifischen Entzündungsparameter zu den Akute-Phase-Proteinen. Die Erhöhung des CRP-Wertes über den Normwert 5 mg/l ist bei Entzündungen, Tumoren sowie Traumata zu beobachten. Das CRP bindet durch seine Morphologie an untergegangenen Zellen sowie Bakterien und aktiviert das Komplementsystem. Das CRP spielt eine ähnliche Rolle wie Antikörper, ist jedoch ein Teil des angeborenen Immunsystems.[76]

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Wie der Name Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bereits verdeutlicht, handelt es sich hierbei um die Sedimentierung der zellulären Blutanteile. Man misst sie, in dem man ein Röhrchen Vollblut unter dem Einfluss von Citrat senkrecht stellt und nach bestimmten Zeiten die Höhe des Sedimentes abliest. Die Akute-Phase-Proteine beschleunigen diesen Prozess, durch die Förderung der Aggregation von Erythrozyten. Das Überschreiten des Normwertes, der sich zwischen Männer (unter 15 mm/h) und Frauen (unter 20 mm/h) unterscheidet, kann auf eine Entzündung sowie eine Neoplasie hinweisen. [76] [82]

Interleukine (IL)-6:

IL-6 ist ein Zytokin, was bei Infektionen, Autoimmunerkrankungen und malignen Erkrankungen in großen Mengen freigesetzt wird. IL-6 ist ein Lymphozyten-stimulierenden Faktor und führt in der Leber zur vermehrten Synthese Akut-phase-Proteine. Damit spielt IL-6 eine wichtige Rolle als proinflammatorisches Zytokine bei der Immunantwort und Aktivierung der angeborenen und unspezifischen Immunantwort [10] [10][76]

Disease Activity Score-28 (DAS-28)

Eine quantitative Abschätzung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis wird mithilfe des DAS-28 erhoben. Folgende Formel zeigt den Score zur Berechnung: $DAS - 28 = 0,56\sqrt{(TJC28)} + 0,28\sqrt{(SJC28)} + 0,70Ln(BSG) + 0,014VAS$. Die Zahl 28 bezieht sich auf die Gesamtzahl der Gelenke, die bei der Berechnung des DAS-28-Scores berücksichtigt werden. Davon sind 5 PIP-Gelenke, 5 MCP-Gelenke sowie weitere Gelenke wie Hand-, Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke. Der Wert für SJC28 gibt an,

wie viele dieser 28 Gelenke geschwollen sind, während der Wert für TJC28 angibt, wie viele dieser 28 Gelenke druckempfindlich sind. Diese beiden Werte werden dann mit spezifischen Faktoren multipliziert und in die Gesamtberechnung des DAS-28-Scores einbezogen. VAS (visuelle Analogskala) ist eine Selbsteinschätzung des Patienten, bei der der Patient seinen aktuellen Krankheitszustand auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 bedeutet, dass er/sie keine Symptome hat und 10 bedeutet, dass er/sie starke Symptome hat. $\text{DAS-28} < 2,6$ zeigt eine Krankheitsremission an und $\text{DAS-28} < 3,2$ und $> 2,6$ steht für eine niedrige Krankheitsaktivität („low disease activity“). Wenn der Score DAS-28 zwischen 3,2 und 5,1 liegt, besteht eine moderate Krankheitsaktivität, ein Score von $> 5,1$ hingegen bedeutet, dass eine hohe Krankheitsaktivität vorliegt. Eine Erweiterung des DAS 28-Scores ist der DAS-28-CRP-Score, bei dem der CRP-Wert statt der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit genutzt wird. Dies führt zu einer höheren Sensitivität des Scores bezüglich kurzfristiger Änderungen. [62] [14]

Clinical Disease Activity Index (CDAI)

Der Clinical Disease Activity Index (CDAI) ist ein klinischer Index zur Bewertung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis. Er basiert auf verschiedenen klinischen Parametern, ohne Berücksichtigung von Laborergebnissen. Dazu zählen die Anzahl geschwollener und druckempfindlicher Gelenke (0-28 Gelenke), die globale Gesundheitsbewertung durch den Patienten auf einer visuellen Analogskala (0-10 Punkte), die globale Gesundheitsbewertung durch den Arzt auf einer visuellen Analogskala (0-10 Punkte) sowie die Bewertung der Schmerzen durch den Patienten auf einer visuellen Analogskala (0-10 Punkte) [28].

Die Gesamtpunktzahl des CDAI reicht von 0 bis 76, wobei höhere Punktzahlen auf eine höhere Krankheitsaktivität hinweisen. Anhand dieser Punktzahlen kann die Krankheitsaktivität in verschiedene Kategorien eingeteilt werden. Eine CDAI-Punktzahl von $\leq 2,8$ zeigt Remission an, während eine Punktzahl von $> 2,8$ und ≤ 10 auf eine niedrige Krankheitsaktivität hinweist. Eine Punktzahl von > 10 und ≤ 22 steht für eine moderate Krankheitsaktivität, während eine Punktzahl von > 22 eine hohe Krankheitsaktivität anzeigt.[2, 74].

Simplified Disease Activity Index (SDAI)

Der Simplified Disease Activity Index (SDAI) ist ein vereinfachter Index zur Messung der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis. Ähnlich wie der CDAI basiert auch der SDAI auf klinischen Parametern, jedoch wird zusätzlich der Entzündungsmarker c-reaktives Protein (CRP) in mg/dL berücksichtigt. Der SDAI umfasst die Anzahl geschwollener und druckempfindlicher Gelenke (0-28 Gelenke), die globale Gesundheitsbewertung durch den Patienten auf einer visuellen Analogskala (0-10 Punkte), die globale Gesundheitsbewertung durch den Arzt auf einer visuellen Analogskala (0-10 Punkte), die Bewertung der Schmerzen durch den Patienten auf einer visuellen Analogskala (0-10 Punkte) sowie den CRP-Wert [28].

Die Gesamtpunktzahl des SDAI reicht von 0 bis 86, wobei höhere Punktzahlen auf eine höhere Krankheitsaktivität hinweisen. Eine SDAI-Punktzahl von ≤ 11 zeigt eine niedrige Krankheitsaktivität an, während eine Punktzahl von > 11 und ≤ 26 für eine moderate Krankheitsaktivität steht. Eine Punktzahl von > 26 weist auf eine hohe Krankheitsaktivität hin [2, 74].

2.2 Anatomie des Auges und Mikrozirkulation :

Das Auge ist unser Fenster in die Welt. Der embryologische Hintergrund und der anatomische Aufbau des Auges gibt einen Überblick über unser zentrales Nervensystem und vor allem über unseren Gefäßstatus. Das liegt vor allem daran, dass man die Mikrozirkulation am Augenhintergrund direkt betrachten kann. Ein interessanter Aspekt ist, dass das Auge aus drei verschiedenen embryologischen Ursprüngen entsteht. Diese Ursprungsgebiete sind zum einen das Neuroektoderm (Diencephalon), das Oberflächenektoderm und das Kopfmesenchym. Das macht den Augenhintergrund noch einzigartiger, da dieser aus dem Diencephalon stammt.[9] Der Bulbus Oculi (Augenapfel) liegt in einem knöchern begrenzten Raum, genannt Orbita. Er ist ein 2.5 cm großes Organ, das mit dem Corpus Vitreum (Glaskörper) ausgefüllt ist. Er wird von außen nach innen von den drei Schichten Tunica fibrosa bulbi (Sclera und Cornea), Tunica Vasculosa bulbi (Choroidea, Corpus Ciliare, Iris) und Tunica interna bulbi (Retina) umgeben[52]. Die Pars Optica ist der lichtempfindliche Teil und besteht zum einen aus dem Retinalen Pigmentepithel, das für die Absorption des übrigen Lichts, Entsorgung von nekrotischen Fotorezeptoren und für die Blut-Retina-Schranke wichtig ist. Zum anderen gibt es die neuronale Retina, die wiederum aus mehreren Schichten von Zellen aufgebaut ist. Von außen nach innen betrachtet befinden sich unter anderem zuerst die Fotorezeptoren (Stäbchen und Zapfen). Danach folgen die bipolaren Zellen und Ganglienzellen. Diese bilden den Nervus Optikus, den zweiten Hirnnerv. Die Dichte an Fotorezeptoren ist in der neuronalen Retina nicht gleich verteilt. Die Makula Lutes hat die höchste Dichte an Fotorezeptoren, vor allem in der Mitte (Fovea centralis). Dort gibt es fast ausschließlich Stäbchen mit einer Dichte von ca. 1.5×10^5 pro mm^2 . Daher benötigt diese Stelle auch deutlich mehr Nährstoffversorgung, mit einer damit verbundenen höheren Anzahl an Gefäßen und stärkeren Durchblutung. Die Dichte der Fotorezeptoren nimmt nach peripher ab. Im „blinden Fleck“, an dem der N. Opticus austritt und die Blutgefäße eintreten, befinden sich keine Fotorezeptoren. Dies spiegelt sich auch in der Namensgebung mit dem Ausdruck „blinden Fleck“ wider. Die Blutversorgung der Retina kommt aus der A. centralis retinae, die aus der A. ophtalmica stammt und am Auge in der Mitte des N. Opticus eintritt. Die A. centralis Retinae teilt sich in verschiedene Äste. Die A. temporalis retinae sup. sowie inf. sind besonders für die RVA wichtig, da sie v.a. die Makula Lutes versorgen.

Retinale Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation beinhaltet kleinen Gefäße und ermöglicht den Stoffwechsel zwischen Blut und Gewebe in fast allen Organen. Durch die embryologische Entwicklung sind die Kapillaren des Auges nicht durch das autonome Nervensystem innerviert [90].

Die Arteriolen sind durch die Intima (Endothel, die Elastica Interna), die Media (1–3 Glattmuskel-Schichten) und die Adventitia (Kollagen- und elastische Fasern, dichter Nervenplexus v.a. aus sympathischem Ursprung) aufgebaut. Sie regulieren den Blutfluss in den nachgeschalteten Kapillaren durch lokale Mediatoren. Es gibt verschiedene Arten von Kapillaren wie z.B. kontinuierliche, fenestrierte und perforierte Kapillaren. Alle sind relativ ähnlich im Aufbau. Sie bestehen jeweils aus einer dünnen Endothelschicht, retikulären Fasern und Perizyten. Die Kapillaren spielen durch verschiedene Mechanismen, wie z.B. die Diffusion und Filtration die wichtigste Rolle bei dem Stoffwechsel zwischen Blut und Gewebe. Auch die Venolen haben einen ähnlichen Wandaufbau wie die Kapillaren. Hier wandern vor allem die Leukozyten aus dem Blut in die Gewebe bei einer Entzündung [90].

Epithel ist eine Reihe von miteinander eng verbundenen Zellen. Den Intrazellularraum kann man nur mit einem Elektronenmikroskop sehen. Die Epithelzellen sind polar und haften mithilfe von Hemidesmosomen und fokalen Kontakten der Basalmembran an, die das Epithel von dem umgebenden Bindegewebe trennt. Die Epithelzellen sind außerdem miteinander je nach Ursprung unterschiedlich stark verbunden. Dies spielt eine wesentliche Rolle in Bezug auf die Permeabilität des Epithels [89]. Endothel ist ein spezifisches Epithel, welches die Gefäße und das Herz von innen bedeckt. Abgesehen von der Funktion als erste Diffusionsbarriere hat das Endothel mehrere Aufgaben. Unter anderem zählen hierzu die Regulation der Gefäßweite, die Beteiligung an der Leukozytenmigration und Blutgerinnung, sowie Angiogenese und die Bildung der Oberflächenschicht mit Ermöglichung des Nährstoffaustauschs.

2.2.1 Regulation der Gefäßweite und Veränderung bei Inflammation:

Die Regulation des Gefäßdurchmessers ist ein sehr komplexer Prozess, bei dessen Regulation viele Faktoren eine Rolle spielen. Noradrenalin und Adrenalin als Vertreter des Sympathikus, schaffen zusammen mit lokalen Mediatoren, wie u.a. Kalium, Endothelin, Thromboxan A₂, Prostaglandin I₂, Angiotensin I und II, Bradykinin, vasoinktives Peptid, Angiotensin-Converting Enzyme, Adenosin, Serotonin sowie dem Endothel eine bedarfsgerechte Regulation [13].

Legt man den Fokus auf die Rolle des Endothels, sollte man die Schubspannungen abhängige Stickstoffmonoxid (NO)-Synthese und dessen Freisetzung in Betracht nehmen. Die Balance zwischen vasokonstriktive und vasodilative Substanzen wird vor allem durch die NO-Ausschüttung erreicht. Ist eine Störung der Synthese von NO beispielsweise durch Superoxidanion-Radikale aufgetreten, wird die Regulation beeinträchtigt. Entzündungen können Ursachen für die Störung der Gefäßregulation sein [13]. Außerdem hat eine systemische Entzündung und ein damit verbundener erhöhter Histamin-Blutspiegel

vor allem aufgrund der erhöhten Histaminrezeptor dichte in der Mikrozirkulation insbesondere in den Venolen einen negativen Einfluss auf das Zytoskelett und damit auch auf die Zellverbindungen[90]. Bei Vorliegen einer inflammatorischen Erkrankung gibt es verschiedene Mechanismen, die eine Rolle für die Flexibilität der Gefäße spielen. Eine Störung der Synthese von NO oder Matrix-Metalloproteasen könnten zur Versteifung der Kollagenfasern führen [36].

2.2.2 Studienlage zur Retinale Gefäßanalyse (RVA) :

Das Auge stellt eine einzigartige Möglichkeit dar, die Mikrozirkulation des Körpers zu beobachten, ohne invasiv eingreifen zu müssen. Forscher haben herausgefunden, dass die Mikrozirkulation des Auges als Fenster zu Herzerkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen dienen kann [50]. Schmalere Netzhaut-Arteriolen wurden mit einer verminderten Durchblutung des Herzmuskels in Verbindung gebracht, wie durch die Anwendung der Kardialen Magnetresonanztomographie bestätigt wurde[88]. Zudem wurde festgestellt, dass schmalere Netzhaut-Arteriolen mit dem Vorhandensein und Schweregrad von Koronararterienverschlüssen in Verbindung stehen, was durch Herzangiographie bestätigt wurde [81]. Es wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen typischen kardialen Risikofaktoren wie Alter, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas und Diabetes Mellitus (DM) sowie der retinalen Mikrozirkulation zu untersuchen.

Art. Hypertonie

Schmalere retinale Arteriolen können eine Vorhersage für Entwicklung der Art. Hypertonie geben und assoziieren mit der Art. Hypertonie [34] [72]. Die ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) ist eine prospektive Kohortenstudie, die in den USA durchgeführt wurde. Das Ziel der Studie war es, die Ursachen und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zu untersuchen. Zwischen 1987 und 1989 wurden über 15.000 Personen im Alter zwischen 45 und 64 Jahren aus vier verschiedenen Gemeinden in den USA rekrutiert und in die Studie aufgenommen. Die Teilnehmer wurden alle 3 bis 4 Jahre untersucht, um Informationen über ihre kardiovaskuläre Gesundheit zu sammeln. Dazu gehörten auch Untersuchungen der retinalen Mikrozirkulation, um mögliche Zusammenhänge zwischen Netzhautgefäßen und kardiovaskulären Erkrankungen zu identifizieren. Im Rahmen der Studie wurden die Teilnehmer auch auf das Vorhandensein von Bluthochdruck untersucht. In der ARIC-Studie wurde festgestellt, dass schmalere retinale Arteriolen mit einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck assoziiert sind. Teilnehmer, bei denen schmale retinale Arteriolen festgestellt wurden, hatten ein höheres Risiko, in den folgenden Jahren eine arterielle Hypertonie zu entwickeln. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass die Untersuchung der Netzhautgefäße eine wichtige Rolle bei der Identifizierung von Personen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen spielen kann.[92]. Der Studie von Ponto 2017 zeigte, dass Central retinal arteriolar equivalent (Arteriellies Zentraläquivalent) (CRAE) und

arteriolar-to-venular ratio (AVR) bei Teilnehmern mit unkontrolliertem Bluthochdruck niedriger waren, im Vergleich zu Probanden mit Screening-erkannter Hypertonie und gegenüber der Kontrollgruppe [63].

Adipositas und Lipidstoffwechsel:

Die ARIC Studie zeigte auch, dass Probanden mit einem metabolischen Syndrom verengte retinale Gefäße haben, im Vergleich zu gesunden Probanden [92]. Auch die Dilatation der retinalen Gefäße mit der Dynamische Gefäßanalyse (DVA) war bei Patienten mit Übergewicht schwächer als bei gesunden Probanden. Höheres LDL, Triglyceride und niedrigeres HDL Werte sind mit einem höheren CRVE assoziiert und höhere HDL-Spiegel mit einem niedrigeren CRVE [33] [51][92] [40]. Mit der Anwendung von DVA bei Patienten mit Hypercholesterinämie zeigte sich, dass eine signifikante niedrige aMax im Vergleich zu gesunden Probanden bestand [40].

Diabetes Mellitus:

In der Blue Mountains Eye Studie wurde beobachtet, dass sowohl die Venen als auch die Arterien bei Patienten mit diabetischer Retinopathie im Vergleich zu gesunden und zu Patienten mit Diabetes, aber ohne diabetische Retinopathie, stärker erweitert waren. Die Studie zeigte, dass ein zunehmender Schweregrad der diabetischen Retinopathie mit einer Erweiterung der retinalen Venen korreliert [38]. Auf der anderen Seite zeigte die Rotterdam Studie, dass retinale Arteriolen bei Patienten mit DM-Patienten enger waren, im Vergleich mit den gesunden Probanden. Im Gegensatz zu den Venolen, die weiter waren als bei DM-Patienten [34]. Die Maastricht Studie ist eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie, die 2010 in den Niederlanden begonnen wurde. Ziel der Studie ist es, die Ursachen, Mechanismen und Prävention von Typ-2-Diabetes zu untersuchen. Dazu wurden mehr als 9.000 Erwachsene zwischen 40 und 75 Jahren rekrutiert, die zuvor bislang nicht diagnostiziert wurden. Die Studienteilnehmer werden über einen Zeitraum von 10 Jahren klinisch und durch verschiedene Untersuchungen wie Fragebögen, körperliche Untersuchungen, Blut-, Urin- und Stuhlproben sowie Bildgebung untersucht. Die Maastricht Studie hat wiederum gezeigt, dass Typ-2-Diabetes, höhere HbA1c-Werte unabhängig voneinander mit breiteren retinalen Arteriolen in einer überwiegend weißen Population assoziiert sind. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Mikroangiopathie ein frühes Phänomen bei gestörtem Glukosestoffwechsel ist [48]. DM ist ein komplexes Thema und viele Faktoren beeinflussen die Gefäßreaktion wie z.B. Inflammation [32]. Die Reaktion auf Flickerlicht war sowohl bei DM Typ 1 Patienten als auch bei DM Typ 2 reduziert, im Vergleich zu den gesunden Probanden. Die Gefäßantwort verschlechterte sich mit zunehmendem Schweregrad der diabetischen Retinopathie. [47][54][59]. Mithilfe der Optical Coherence Tomography Angiography wurde festgestellt, dass der retinale Blutfluss in frühen Stadien der diabetischen Retinopathie erhöht zu sein scheint und in späteren Stadien der Erkrankung abnimmt.

Inflammation:

Entzündliche Erkrankungen spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [49]. Es ist bekannt, dass chronische Entzündungen zur Entwicklung von Atherosklerose führen können, indem sie die Endothelfunktion beeinträchtigen und damit die Gefäßwandfunktion verändern. Es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass Entzündungen die Mikrozirkulation beeinflussen können, einschließlich der retinalen Mikrozirkulation [65].

Inflammation, insbesondere systemische Entzündungen, werden oft durch die Bestimmung von Entzündungsparametern wie dem c-reaktiven Protein (CRP) erfasst. Studien haben gezeigt, dass erhöhte CRP-Spiegel mit einer Vielzahl von Gefäßerkrankungen wie Atherosklerose, Herzinfarkt und Schlaganfall assoziiert sind. Darüber hinaus gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass Entzündungen auch Auswirkungen auf die retinale Mikrozirkulation haben können. Eine Metaanalyse von Liu et al. untersuchte die Beziehung zwischen CRP und Leukozytenzahl und dem Durchmesser der retinalen Venolen bei insgesamt 37.631 Teilnehmern aus 12 CRP-Studien und 6 Leukozyten-Studien. Die Autoren fanden heraus, dass die CRP-Werte und höhere Leukozytenzahl stärker mit dem Durchmesser der retinalen Venolen korrelierten als mit dem Durchmesser der retinalen Arteriolen. Die Messung des retinalen Gefäßdurchmessers kann daher eine nicht-invasive Methode zur Abschätzung des Gefäßrisikos sein [53]. Die Studie von Anyfanti et al. mit 96 Teilnehmern mit RA zeigten, dass CRP-Werte invers mit dem Durchmesser der retinalen Arteriolen assoziiert waren [3]. Jong et al. fanden in ihrer Studie mit 5.279 Probanden eine Assoziation zwischen größeren retinalen Arteriolen und höheren CRP-Spiegeln [18]. Daien et al. haben eine Querschnittsanalyse an einer Gemeinschafts-Kohorte, die 1224 Personen im Alter von 60 Jahren und älter umfasst, ohne Vorgeschichte von koronarer oder peripherer Arterienerkrankung oder Schlaganfall durchgeführt. Diese Studie zeigt, dass der Durchmesser der retinalen Venolen stark mit hochsensitiven CRP-Spiegeln korreliert [17]. Yim et al. untersuchten 3.583 asiatische Probanden und fanden ähnliche Ergebnisse, wobei höhere Entzündungsparameter mit einer erhöhten retinalen Venenweite assoziiert waren [94]. In einer populationsbasierten Kohortenstudie mit 5.279 Teilnehmern im Alter von 55 Jahren oder älter, mit abgestuften Netzhautgefäßdurchmessern wurde beobachtet, dass höhere Serumspiegel von c-reaktivem Protein und Fibrinogen sowie eine höhere Aktivität von lipoproteinassoziiertem Phospholipase A2 stark mit größeren Venendurchmessern assoziiert waren [18].

In einer kürzlich durchgeführten Studie von Invernizzi et al. wurde bei COVID-19-Patienten während der Erkrankung ein erhöhter retinaler Gefäßdurchmesser gemessen [35]. Dies unterstützt die Idee, dass die Messung des retinalen Gefäßdurchmessers eine nicht-invasive Methode zur Abschätzung des Gefäßrisikos sein kann [4]. Die Ergebnisse der Studie von Klein et al. deuten darauf hin, dass breitere retinale Venendurchmesser mit höheren Werten von Entzündungsmarkern wie dem hochsensitiven c-reaktiven Protein, Interleukin-6 und Amyloid A assoziiert sein können. Diese Assoziation blieb auch nach Berücksichtigung verschiedener Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können,

wie Alter, Raucherstatus, Diabetes-Status, Serum-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin und Hämatokrit, erhalten. Kleinere arterielle Durchmesser waren mit höheren Werten von Amyloid A und niedrigeren Werten von Albumin und Folat assoziiert, jedoch nicht mit Werten von hochsensitivem c-reaktivem Protein oder Interleukin-6, nach Berücksichtigung von Alter, systolischem und diastolischem Blutdruck, Raucherstatus, Serum-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin und Gicht. Die Werte von löslichen interzellulären Adhäsionsmolekül-1 und löslichem E-Selektin im Serum, die Marker für Endotheldysfunktion sind, waren nicht mit den Durchmessern von retinalen Arteriolelen oder Venen assoziiert. Zusammenfassend zeigen diese Daten eine Assoziation von Entzündungsmarkern mit größeren retinalen Venendurchmessern, was darauf hinweist, dass der retinale Venendurchmesser ein Marker für systemische Entzündungen sein kann [39]. Außerdem verursacht IL-6 ROS-induzierte Schäden, mitochondriale Dysfunktion, Entzündungen, Apoptose und Verlust der Barrierefunktion bei menschlichen retinalen Endothelzellen [84].

Studien an Tieren haben gezeigt, dass eine Schädigung der Endothelzellen zur Hemmung oder Förderung der Proliferation von glatten Muskelzellen führt. Dies aktiviert weiterhin die Aggregation von Blutplättchen und Entzündungszellen, wodurch die Integrität der Mikrogefäße gestört wird [85, 61]. Eine andere tierexperimentelle Studie hat gezeigt, dass die Verabreichung von Lipidhydroperoxid in den Glaskörper von Ratten die Anzahl der Leukozyten in der retinalen Mikrozirkulation erhöht hat. Dies führte zu einer Dilatation der retinalen Venolen [79]. Bei menschlichen Probanden führt eine niedrige Dosierung einer injizierten Endotoxin von *Escherichia coli* zu einer Erhöhung der Anzahl peripherer weißer Blutkörperchen und einer Dilatation der retinalen Venolen [41].

Zusammenfassend gibt es viele Studien, die eine Assoziation zwischen CRP und der retinalen Mikrozirkulation zeigen. Die meisten Studien zeigen, dass höhere CRP-Spiegel mit einer erhöhten retinalen Venenweite assoziiert sind. Die Messung des retinalen Gefäßdurchmessers kann eine vielversprechende Methode zur Abschätzung des Gefäßrisikos sein.

3 Zielsetzung und Relevanz der Arbeit

Die Ariad-Ne Studie hat zum Ziel, einen Zusammenhang oder eine Korrelation zwischen der endothelialen Funktion und der autonomen Funktion bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen, einschließlich rheumatoider Arthritis, zu untersuchen. Der Hintergrund dieser Studie liegt darin, dass bei chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen häufig sowohl eine Störung der endothelialen Funktion als auch des autonomen Nervensystems auftritt. Beide sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Das Finden einer Verbindung zwischen diesen beiden Faktoren könnte von großer Bedeutung sein, um diagnostische und therapeutische Konsequenzen für Patienten mit chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen zu entwickeln.[12] [68].

Das Hauptziel dieser Dissertation besteht darin, die Endothelschädigung bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) mithilfe der Retinale Gefäßanalyse (RVA) zu quantifizieren. Da keine Normwerte für die RVA vorliegen, ist es erforderlich, die RVA-Ergebnisse mit gesunden Probanden zu vergleichen. Anschließend soll untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der RVA und der Krankheitsaktivität und -dauer besteht. Da Patienten mit RA ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, ist es wichtig zu verstehen, ob es Veränderungen in der Mikrozirkulation gibt, die möglicherweise die Ursache für kardiovaskuläre Ereignisse sind. Des Weiteren wird untersucht, ob diese Veränderungen mit der Krankheitsaktivität zusammenhängen. Diese Erkenntnisse können zur Optimierung der Therapie und zur Entwicklung neuer präventiver Strategien beitragen. Ansonsten wird untersucht, ob Veränderungen in der Mikrozirkulation von der Krankheitsdauer abhängen und ob kardiovaskuläre Ereignisse eher mit der Dauer der Erkrankung oder mit ihrer Aktivität verbunden sind.

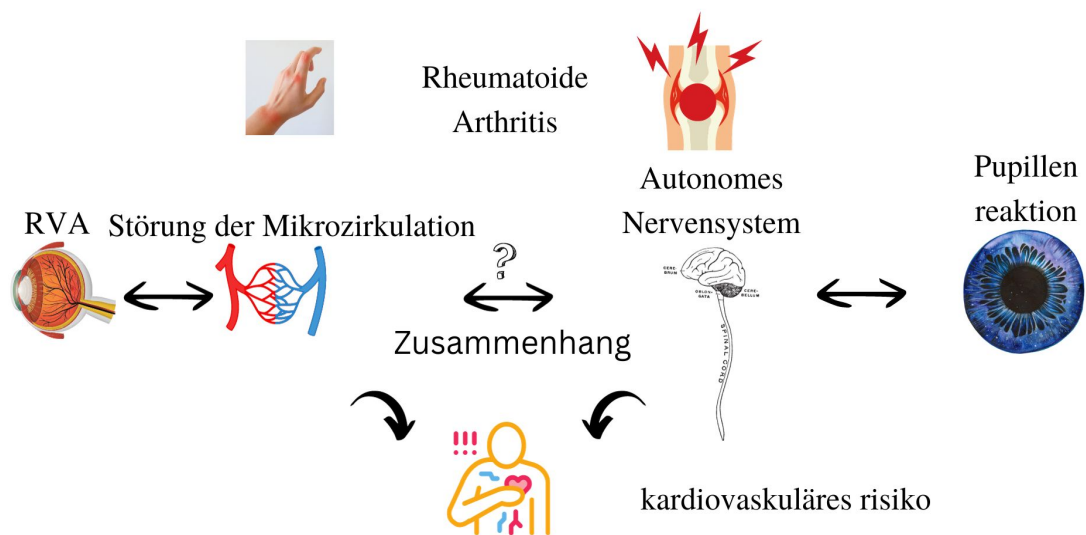


Abbildung 3.1: Ziel der Ariad-Ne Studie

4 Methodik

4.1 Studiendesign:

4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterium:

Für die Studie wurden Personen mit gesicherter rheumatoider Arthritis herangezogen. Die Einschlusskriterien sahen Personen mit einem Mindestalter von 18 Jahren vor, die Diagnose einer rheumatischen Arthritis beispielsweise nach ACR/European League Against Rheumatism (EULAR)-Kriterien erhalten haben und sich in regelmäßiger Anbindung an eine rheumatologische Sprechstunde befinden. Ausschlusskriterien waren dementsprechend ein Alter unter 18 Jahren, sowie eine Schwangerschaft, eine bekannte Epilepsie oder ein Glaukom.

4.1.2 Teilnehmerrekrutierung:

Die Teilnehmer mit Diagnose einer rheumatoiden Arthritis wurden in der Rheuma-Sprechstunde im Klinikum Rechts der Isar rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte in Rahmen einer klinischen Studie (Ariad-Ne). Zusammenfassend fanden demnach die Rekrutierungsmaßnahmen zum einen in der Rheumaambulanz des Klinikum-Rechts der Isar und der Station D3a der Abteilung für Nephrologie statt. Zum anderen wurden Patienten der Rheumasprechstunde der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Klinikum-Rechts der Isar rekrutiert. Als Kontrollgruppe wurden Gesundkontrollen aus einer alten Studie der Abteilung für Nephrologie im Klinikum Rechts der Isar herangezogen. Es handelte sich hierbei um 220 gesunde Probanden der Citrat-Acetat-Studie. Die Untersuchungsdaten waren mit Ausnahme der fehlenden Pupillometrie vergleichbar mit den Methoden und Daten der Ariad-Ne Studie. Die Rekrutierung der gesunden Studienteilnehmer erfolgte mittels Anzeige in Tageszeitungen. Ausgeschlossen wurden Probanden mit Diabetes mellitus, unbehandeltem arteriellen Hypertonus (Blutdruckwerte >140/90mmHG), Erkrankungen des Gefäßsystems, Zustand nach Myokardinfarkt oder Apoplex, Niereninsuffizienz oder anderen chronischen Erkrankungen der Nieren, chronischen Infektionskrankheiten (HIV, Hepatitis, Tuberkulose), erhöhtem Augeninnendruck, Glaukom, degenerativen Erkrankungen der Retina, sowie Schwangerschaft und bekannten Allergien auf Mydriatika. Zudem wurden Patienten mit fehlendem schriftlichen Einverständnis ausgenommen. Eingeschlossen wurden Studienteilnehmer, die über 18 Jahre alt sind, mit schriftlicher Einverständniserklärung. Alle Studienteilnehmer haben eine Aufwandsentschädigung erhalten.

4.2 Retinale Gefäßanalyse (RVA):

Die RVA ist eine relativ neue Methode, die das Messen von Gefäßdurchmessern in der Retina ermöglicht. Alle Untersuchungen wurden mit den RVA-Geräten der Firma Imedos GmbH (Jena, Deutschland) durchgeführt.

4.2.1 Statische retinale Gefäßanalyse (SRVA):

Diese Methode nutzt ein Fundus Foto für die Berechnung von Central retinal arteriolar equivalent (Arteriellcs Zentraläquivalent) (CRAE), Central retinal venular equivalent (Venöses Zentraläquivalent) (CRVE) und arteriolar-to-venular ratio (AVR) (Das Verhältnis CRAE/CRVE) durch das Erkennen und die Durchmessermessung von retinalen Arterien und Venen. Der große Vorteil ist, dass die Messung komplett nicht-invasiv und ohne Nutzung von Mydriatikum erfolgt. Da in dieser Studie auch die Dynamische Gefäßanalyse (DVA)-Analyse durchgeführt wurde, erfolgte auch für die SRVA ein Weitropfen des Auges. Der Nachteil der Methode ist, dass die Beurteilung von den Gefäßen nur für ein Moment erfolgen kann und keine Aussage über die Funktion der Gefäße getroffen werden kann. Zudem könnte der AVR-Wert fälschlicherweise im Normbereich liegen, falls CRAE und CRVE beide erhöht oder erniedrigt sind.

Beschreibung des Geräts:

Es handelt sich um eine Spiegelreflexkamera, die man mit einem Bedienhebel einstellen kann (Abb. 4,1), verbunden mit einem PC, der mit zwei Programmen (Visualis und VesselMap) ausgestattet ist. Dank des Programms Visualis 3.00 kann man die Bilder anschauen, auswerten, patientenbezogen speichern und in das Programm VesselMap übertragen. In diesem Programm ist eine Analyse und AVR-Berechnung möglich.

Untersuchungsablauf:

Der Patient setzt sich vor das Gerät und lehnt sich mit dem Kinn und mit der Stirn an das Gerät. Anschließend stellt der Untersucher das Gerät mithilfe einer seitlichen Lichtquelle so ein, dass die Papille scharf und in der Mitte ist. Solange der Augenhintergrund scharf ist, wird automatisch ein Foto erstellt und erscheint im Programm Visualis 3.00. Nachdem man die Bilder gespeichert hat, kann man ein Bild aussuchen und über das Programm VesselMap 3.60 eine Untersuchung anfangen. Man sollte die Papille markieren. Ist dies geschehen, erscheinen zwei Kreise um die Papille mit vorprogrammierten Abständen. Beim Klicken auf die Gefäße zwischen dem ersten und zweiten Kreis erkennt das Programm die Gefäßränder und markiert die Gefäße (Abb. 4,2). Es ist wichtig, eine klare Unterscheidung zwischen Arterien und Venen vorzunehmen und diese entsprechend zu markieren. Nach der Markierung können Sie die arteriovenöse Reserve (AVR) berechnen und eine Übersicht als PDF erstellen, die ausgedruckt werden



Abbildung 4.1: Das SRVA-Gerät auf der linken Seite und das DVA-Gerät auf der rechten Seite verbunden mit einem Computer

kann. (Abb.4.3) Um die Genauigkeit zu steigern, werden drei scharfe Aufnahmen angefertigt und ein Mittelwert der AVR-Werte aus zwei verschiedenen Aufnahmen gebildet, der genutzt wird.

4.2.2 Dynamische Retinale Gefäßanalyse (DRVA)

Die DVA ist eine Ergänzung der RVA zur dynamischen Gefäßdarstellung mittels Video. Die RVA (Imedos GmbH) war ursprünglich eine wissenschaftliche Untersuchungsmethode für die Durchmesser-Bestimmung von den Retinalen Gefäßen für bestimmte Zeit. Es wurde dann mit einem Provokationssystem mit Flickerlicht ausgestattet. Für die DVA wurde somit die Funduskamera um ein Flickersystem und einen optoelektronischen Chatter erweitert, sodass ein rechteckiges monochromatisches Flickerlicht mit Hell/Dunkel Verhältnis von mehr als 25:1 (Field angle 30°, frequent 12 Hz) erzeugt werden kann. Dies ermöglicht das Filmen der Gefäßregulation auf Flickerlicht und somit die dynamische regionale Gefäßanalyse [27]. Das DVA-Gerät besteht aus einer Funduskamera (Field angle 30°, FF 450p Zeiss:GupPF-046B), einer Videokamera (charge-coupled device (CCD)), einem Provokationssystem, und einem PC. (Abb. 4,6) Genauer beschrieben erfolgt die Videoaufnahme folgendem Prinzip: Die Funduskamera erleuchtet die Retina mit einem grünen Licht 490–560 nm, durch eine erweiterte Pupille, und nimmt Fundusfotos auf. Das reflektierte Licht wird auch von der Videokamera (CCD) aufgenommen. Die Daten der beiden Geräte werden mit einem Computerprogramm (Retinal-Vesel-Analyzer) analysiert, mit einer maximalen Bildfrequenz von 40

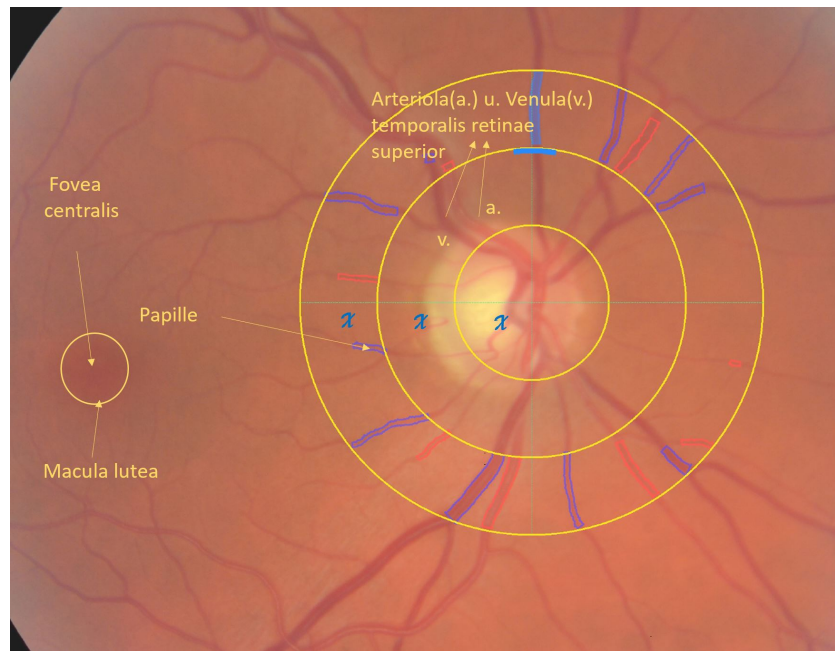


Abbildung 4.2: Fundus Aufnahme mit dem SRVA-Gerät. x: radius der Papille



Auge:	R
Bildnummer:	4
AV-Verhältnis (AVR):	0,787
Arterielle Gefäße:	8
Arterienäquivalent (CRAE):	181
Venöse Gefäße:	11
Venenäquivalent (CRVE):	230

Abbildung 4.3: Übersicht der SRVA: Berechnung der CRVE, CRAE und AVR

Hz (jedes Bild besteht aus 25 Scans). So wird ein hochaufgelöstes Video aufgenommen, mit der Möglichkeit dies zu speichern und ggf. Nachmessungen durchzuführen. Die entscheidende Tatsache für die Aufnahme durch die Videokamera (CCD) ist, dass die Erythrozyten in den Gefäßen das Licht (maximal bei Wellenlänge von 400 bis 620 nm) absorbieren [27], im Gegensatz dazu reflektieren die Retinaschichten das Licht. Durch den Reflektionsunterschied kann die Videokamera die Erythrozytensäulen erkennen und als Gefäßdurchmesser definieren. Somit ermöglicht das grüne Licht eine bessere Kontrastierung, jedoch ist die Untersuchung bei Gefäßen mit einem Durchmesser unter $90\text{ }\mu\text{m}$ ungenauer und damit nicht empfohlen [70]. Es ist aber nachgewiesen, dass kein Unterschied bezüglich der Gefäßreaktion zwischen kleinen und großen Gefäßen besteht [56]. Die visuelle Stimulation der Retina durch das Flickerlicht mit 2–64 Hz erhöht den Blutfluss und den Durchmesser der Blutgefäße. Der physiologische Hintergrund ist, dass die Ganglienzellen in der Retina durch das Licht stimuliert werden. Die Stimulation erhöht den Metabolismus und den Bedarf an Glucose, Sauerstoff und somit Durchblutung. [55] [67].

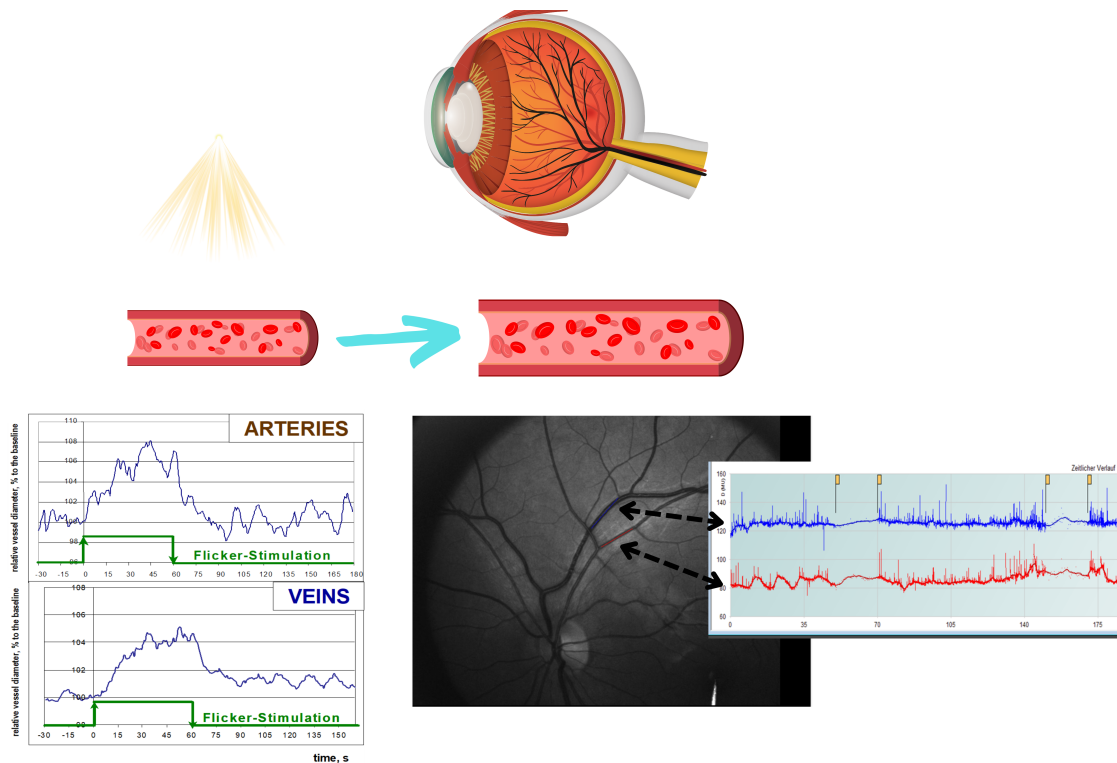


Abbildung 4.4: Gefäßdilatation "Reaktion auf Flickerlicht"

Die Untersuchung dauert 350 s und enthält drei Flickerphasen je 20 s und drei Ruhephasen je 80 s. Vor der ersten Flickerphase wird der Basiswert des Durchmessers des markierten Gefäßes vor der Provokation bestimmt für 50 s, dann folgen die Flickerlichtphase für 20 s und die Ruhephase mit 80 s, die zur Vermeidung von Überlappungen dient[27]. (Abb.4,5)

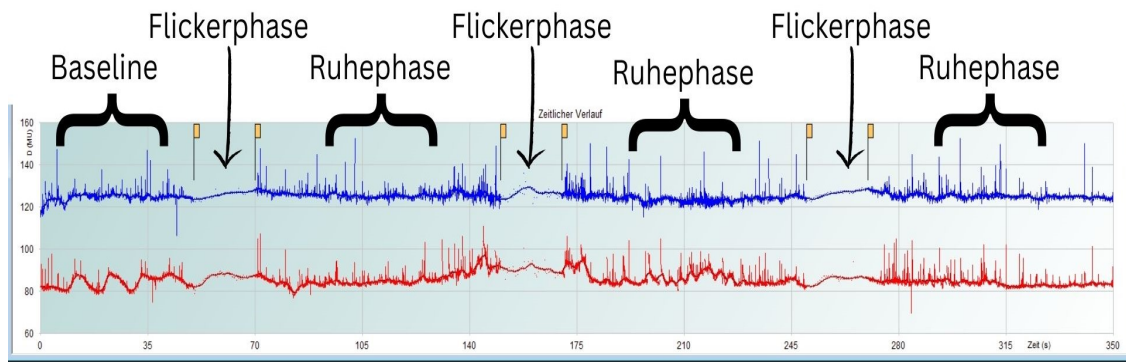


Abbildung 4.5: Dieses Diagramm zeigt den Durchmesser der Gefäße in Maßeinheiten (MU) über die Zeit in Sekunden (350s). Das Diagramm umfasst eine Baseline, die erste Flicker-Phase (je 20s), dann eine Ruhephase (je 80s), dann die zweite Flicker-Phase, gefolgt von der zweiten Ruhephase und schließlich der dritten Flicker-Phase, bevor eine letzte Ruhephase eintritt.

Untersuchungsablauf und Auswertung:

Ein Auge wird mit Tropicamid, einem muskarinische Acetylcholinrezeptor-Hemmer, weitgetropft. Dies hat eine lokale Wirkung ohne Einfluss auf die Gefäßdurchmesser in der Retina zu nehmen [26]. Dann setzt der Patient sich vor dem Gerät und lehnt sich mit dem Kinn und der Stirn an das Gerät an. Der Untersucher prüft, ob alle Bedingungen, wie eine ausreichend weite Pupille, ein bequemes Sitzen des Patienten und möglichst wenig Augenbewegungen, gegeben sind und weist den Patienten an, auf einen regelmäßigen Lidschlag zu achten. Der Untersucher verstärkt langsam die Lichtquelle, sodass genügend Helligkeit (zwischen 60 und 120 Grauen stufen) erreicht wird. Dann stellt er den Untersuchungsbereich auf eine Größe ein, die ab der Papillengrenze um deren zweimaligen Durchmesser erweitert wird und so die Gefäße gut erfasst. Hierbei soll der Patient sich auf eine Nadelspitze konzentrieren, um eine stabile Aufnahme vom Fundus während der Untersuchung zu gewährleisten. Die Nadelspitze befindet sich im Gerät. Es darf keine Randreflexe oder Vignettierung geben. Es werden mindestens zwei Gefäße, also eine Arterie und eine Vene, manuell markiert, mit einem Strich entlang des Gefäßes. Es muss darauf geachtet werden, dass die Markierung auf dem Bildschirm mindestens 1 cm lang ist und keine Verzweigungen entlang der Markierung bestehen. Die markierten Gefäße werden von dem Programm geprüft und die Markierung übernommen, (Abb. 4,4). Anschließend ist das Starten möglich.

Durch die Fähigkeit des DVA-Geräts, die Gefäße zu erkennen, die selbstständige Qualitätsprüfung und die Korrektur der Schrägstellung von Gefäßen erfolgt die Aufnahme von einem 350 Sekunden langen Video. Die Mitarbeit des Patienten, sowie die Anpassungen und Korrekturen durch den Untersucher spielen eine wesentliche Rolle für die Qualität der Aufnahme. Zusätzlich ist für die Auswertung der Aufnahme wichtig, dass der optische Median klar ist, um eine ausreichende Qualität zu erzielen. Unter den optischen Medien des Auges zählen die Hornhaut, die vorderen und hinteren Augenkammern, die Linse und der Glaskörper. Wenn die Aufnahme fertig ist, zeigt das Programm die gesamte Untersuchung an. So besteht die Möglichkeit einen Überblick zu bekommen und die Qualität zu überprüfen (Abb.4,5) Dann kommt man zur Auswertung. Das Diagramm zeigt eine Zusammenfassung aller drei Flickerzyklen überlagert mit hervorgehobener roter oder blauer Linie, je nachdem, ob eine Arterie oder Vene vorliegt. Außerdem wird jeder Flickerzyklus mit einer unterschiedlichen Farbe dargestellt. Kleine Dreiecks Symbole zeigen zusätzlich den Beginn und das Ende der Flickerzyklen.

Qualitätsbeurteilung der DVA:

Die Qualitätsprüfung dient dafür, dass Werte mit nicht ausreichender Qualität ausgeschlossen werden. Damit eine Qualitätsbeurteilung objektivierbar ist, wurde ein Punktesystem festgelegt. Es gibt insgesamt 5 Beurteilungskriterien. Die Punkte werden nach folgendem Schema verteilt. 1 Punkt wird für die Möglichkeit der Auswertung vergeben (ja 1, nein 0). Ein weiteres Kriterium ist das Bestehen mindestens einer auswertbaren Flickerperiode mit Baseline (ja 1, teilweise $\frac{1}{2}$, nein 0). Zusätzlich wird auf eine Vollständigkeit der kompletten Untersuchung geachtet (ja 1, teilweise $\frac{1}{2}$, nein 0). Ein 4. Punkt wird dafür verteilt, ob möglichst wenig Rauschen besteht (ja 1, teilweise $\frac{1}{2}$, nein 0). Das letzte Kriterium beurteilt, inwiefern Lücken im Signal vorhanden sind (ja 1, teilweise $\frac{1}{2}$, nein 0). Es werden Punkte von 0 für schlechte Qualität bis 5, mit perfekter Qualität, vergeben, wobei alle Werte mit weniger als 2,5 Punkte nach den Beurteilungskriterien ausgeschlossen wurden [43].

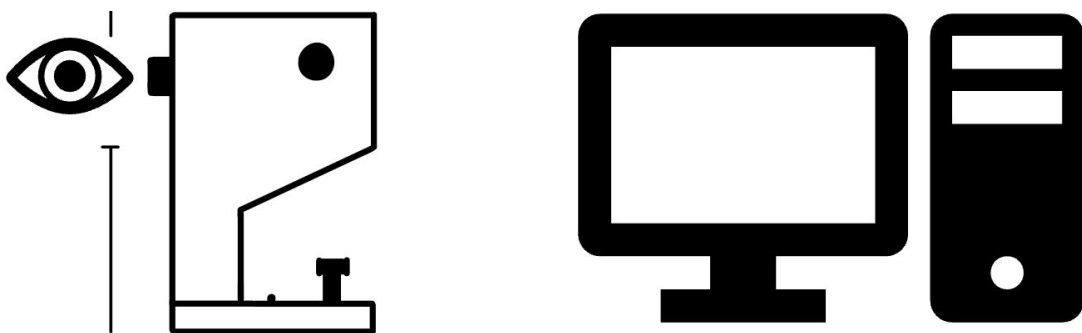


Abbildung 4.6: Zeiss Funduskamera FF 450 CCD Sensor Provokation System mit Flickerlicht

Die maximal erreichte Dilatation der Arterie% (aMax) und die maximal erreichte Dilatation der Vene % (vMax):

Die dynamische Gefäßanalyse liefert zahlreiche Information über die Gefäßreaktion auf einen bestimmten Reiz. In diesem Fall bestand der Reiz aus Flickerlicht, mit dem Ziel zu erfahren, wie, wann, und wie viel das Gefäß dilatiert oder kontrahiert. Im Rahmen der Ariad-Ne Studie wurde festgelegt, dass die untersuchten Parameter als Die maximal erreichte Dilatation der Arterie% (aMax) und die maximal erreichte Dilatation der Vene % (vMax) bezeichnet werden. Diese Bezeichnung wurde in vorherigen Publikationen unserer Arbeitsgruppe verwendet [29, 91]. aMax ist der median aus 3 Werte am Ende der Flickerphase, sowie einem Wert nach der Flickerphase. Demnach beschreibt der Wert aMax beschreibt die maximal erreichte Dilatation des Gefäßes.

4.3 Statistische Auswertung

Sowohl die Messergebnisse als auch die klinische Untersuchung und Fragebögen wurde mit Excel gespeichert und ausgewertet. Die Grafiken und Auswertung wurde mit der Software IBM® SPSS® Version 28 erstellt [77]. Die Prüfung auf Normalverteilung in der vorliegenden Arbeit wurde visuell mit Histogramme, Darstellung sowie Kolmogorov-Smirnov-Tests durchgeführt. Das Matching der Gruppe erfolgte über SPSS mit bevorzugt gleichaltrigen Probanden und Toleranz eines Altersunterschiedes von 5 Jahren.

Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurde die Daten mit den Mittelwerten und dazugehörigen Standardabweichungen dargestellt. Andernfalls mit Median und Interquartilsabstand (IQA). Weiterhin wurde die deskriptive Statistik der Daten mit absoluten Zahlen und Prozentwerten präsentiert.

Bei Vergleichen von zwei unabhängigen Variablen der zwei Gruppen wurde sowohl T-Test für normalverteilte Werte als auch Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Werte verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Der Chi-Quadrat-Test wurde bei kategorialen Werten gebraucht.[7]. Die Spearman Korrelation kann benutzen werden beide Variablen mindestens eine Ordinal-Skala haben und wenn keine Normalverteilung vorliegt. Deswegen wurde die Prüfung auf Korrelation mittels Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient durchgeführt.

5 Ergebnisbeschreibung der klinisch-experimentelle Studie

5.1 Basisdemografie der dynamischen RVA-Kohorten vs. gesunden Probanden

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden 48 Patienten mit rheumatoider Arthritis eingeschlossen. 43 davon wurden zur DVA-Auswertung herangezogen. 4 Patienten wurden aufgrund einer schlechten Qualität oder Unterbrechung der Untersuchung und 1 Patient aufgrund einer Glaukom Erkrankung ausgeschlossen. Die Anzahl der gesunden Probanden betrug 220. 28 Probanden (aus der Citrat-Acetat) davon wurden aufgrund von mangelnder Qualität nicht ausgewertet. Dementsprechend wurde 192 gesunde Probanden mit der Kohorte von Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen (Tab. 5,4).

5.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung:

Die gesunden Probanden durften bis auf eine gut eingestellte arterielle Hypertonie keine anderen Vorerkrankungen haben. Bei den 43 Patienten mit rheumatoider Arthritis lag ein Altersdurchschnitt von $57,43 \pm 13,19$ Jahren vor. Damit bestand ein Unterschied von ca. 8 Jahren im Altersdurchschnitt verglichen mit der Gruppe der gesunden Probanden mit einem mittleren Alter von $65,63 \pm 12,53$ Jahren. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit einem P-Wert von 0,001. Deswegen wurde die weitere statistische Auswertung altergematcht vorgenommen. Der Grund dafür war, dass es einen zu erwartenden Einfluss des Alters auf den Gefäßstatus sowie die Gefäßfunktion gab. Nach dem Altersmatching zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr und im Folgenden wurden bezüglich der DVA-Analyse ausschließlich der Daten dieser hinsichtlich des Alters modifizierten Gruppe verwendet. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten mit rheumatoider Arthritis waren Frauen mit 76,7 % (n= 33). Bei den gesunden Probanden bestand ein Frauenanteil von 60,5 % (n= 26)

5.1.2 Erkrankungsdauer und -aktivität und Serologie des Kollektivs mit rheumatoider Arthritis:

Erkrankungsaktivität:

Der Median des DAS-28 Score lag bei 2,3 (1,5-3,0). 60 % der Patienten (n= 26) mit rheumatoider Arthritis waren in Remission, mit einem DAS-28 Score unter 2,6. Bei

18 % des Kollektivs bestand eine geringe Krankheitsaktivität bei einem DAS-28 Score zwischen 2,6 und 3,2. Die verbleibenden 21 % der Gruppe waren aufgeteilt in 14 % der Patienten mit mittlerer Krankheitsaktivität und nur 7 % mit hoher Krankheitsaktivität. Zusammenfassend bestand daher eine gut therapierte Kohorte mit einer tendenziell niedrigen Krankheitsaktivität. Es gab Erkrankungen mit 66 % Erosionen, 60 % der Patienten waren seropositiv und 48 % CCP-AK positiv. Wenn man die Indices CDAI (Clinical Disease Activity Index) und SDAI (Simple Disease Activity Index) betrachtet, kommt man auf ähnliche Ergebnisse bezüglich der Erkrankungsaktivität. Der Index CDAI zeigte, dass sich 18,6 % der Patienten in Remission befanden und 58,1 % nur von einer geringen Krankheitsaktivität betroffen waren. Zudem hatten nur 16,3 % der Personen eine rheumatoide Arthritis mit mittlerer Krankheitsaktivität und 7 % mit einer hohen Krankheitsaktivität. Der SDAI ergab, dass sich 28,9 % der Patienten in Remission befanden, 46,7 % eine geringe Krankheitsaktivität zeigten, 17,8 % eine mittlere Krankheitsaktivität und 6,7 % eine hohe Krankheitsaktivität. Diese Indices dienten zur Unterteilung der Patienten in 2 Gruppen. Die erste Gruppe umfasste Patienten mit keiner, geringer Krankheitsaktivität oder in Remission (79,1 %, 76,7 %, 74,4 % für DAS-28, CDAI und SDAI). Die zweite Gruppe schloss die Patienten mit mittlerer und hoher Krankheitsaktivität (21 %, 23,3 %, 25,6 % für DAS-28, CDAI und SDAI) ein (Tab. 5,1).

Da die Prozentzahlen ähnlich sind, kann man von einer Mehrheit der Patienten mit keiner oder geringer Krankheitsaktivität ausgehen. Für die restlichen statistischen Auswertungen wurden der DAS-28 Score herangezogen.

Erkrankungsdauer:

Der Median der Erkrankungsdauer lag bei 7,78 (3,09–11,1) Jahre, es lag somit ein relativ breites Spektrum bezüglich der Erkrankungsdauer vor.

Tabelle 5.1: Krankheitsaktivität der DVA-Gruppe

	DAS-28	CDAI	SDAI
Remission n(%)	26 (60,5 %)	8 (18,6 %)	11 (25,6 %)
geringe Krankheitsaktivität n (%)	8 (18,6 %)	25 (58,1 %)	21 (48,8 %)
mittlere Krankheitsaktivität n (%)	6 (14,0 %)	7 (16,3 %)	8 (18,6 %)
hohe Krankheitsaktivität n (%)	3 (7 %)	3 (7 %)	3 (7 %)

DAS-28: Disease Activity Score 28, CDAI: Clinical Disease Activity Index
SDAI: Simple Disease Activity Index

Labordiagnostische Entzündungsaktivität:

Der Median des hsCRP lag unter den Gesunden bei 0,10 (0,04-0,26) mg/dl und unter den Patienten mit rheumatoider Arthritis bei 0,12 (0,06-0,28) mg/dl. Der T-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen. Dieses Ergebnis war

auch vereinbar mit der geringen Erkrankungsaktivität der meisten Patienten. Der Mittelwert der Leukozytenzahl lag in der Gruppe mit rheumatoider Arthritis bei $6,56 \pm 1,85 \cdot 10^9/l$ und in der gesunden Gruppe bei $5,61 \pm 1,37 \cdot 10^9/l$. Damit habe sich die zwei Gruppen signifikant mit $P=0,01$ voneinander unterschieden.

5.1.3 Risikofaktoren und Störfaktoren der RVA:

Die gesunden Probanden durften bis auf eine gut eingestellte arterielle Hypertonie keine anderen Vorerkrankungen haben. Da die arterielle Hypertonie einen Einfluss auf die RVA Ergebnisse haben kann, wurde der Blutdruck während der Untersuchung gemessen. Durchschnittlich hatten die gesunden Probanden einen systolischen Blutdruck von $131,19 \pm 17,6$ mmHg, diastolisch lag der Blutdruck bei $85,3 \pm 9,4$ mmHg bei einem arteriellen Mitteldruck von $104,1 \pm 11,0$ mmHg. Die Patienten mit rheumatoider Arthritis hatten durchschnittlich Werte von $132,7 \pm 18,8$ mmHg, bzw. $86,0 \pm 12,2$ mmHg und $107,3 \pm 14,4$ mmHg. Die Blutdruckwerte haben sich mittels T-Test voneinander nicht signifikant unterschieden. (Tab. 5,2).

Der zweite Faktor, der die RVA-Werte beeinflussen kann, ist die Adipositas. Der Median des BMI lag in der Gruppe mit rheumatoider Arthritis bei 25,1 (21,9–27,8) kg/m^2 und bei den Gesunden bei 23,4 (20,5–26,7) kg/m^2 . Da besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen.

In der Kohorte mit rheumatoider Arthritis gab es noch unterschiedliche andere Vorerkrankungen. 3 (7 %) Patienten hatten in der Vergangenheit Myokardinfarkte, jedoch keiner eine Herzinsuffizienz. Bei einem Patienten (2,3 %) bestand eine pAVK. Ein Patient hatte eine zerebrovaskuläre Erkrankung. 2 (4,6 %) Patienten litten an einer chronischen Lungenerkrankung und eine Person an einer Kollagenose zusätzlich zur rheumatoiden Arthritis. Zusätzlich gab es einen Patienten mit einem Magenulkus, 2 (4,6 %) mit milder Lebererkrankung und 5 (11,6 %) mit einem nicht metastasierten Tumorleiden. Hinsichtlich Diabetes mellitus bestand bei 4 Patienten ein Diabetes mellitus ohne Endorganschaden, ein Patient litt an einem Diabetes mellitus mit Endorganschaden. Bezüglich des Raucherstatus lagen 2 (2,3 %) aktive Raucher vor, 15 (34,9 %) ehemalige Raucher und 27 (62,8 %) Nicht-Raucher.

Tabelle 5.2: Blutdruckwerte während der Untersuchung DVA-Gruppe

	Rheumatoide Arthritis(n= 43)	Gesunde Probanden(n= 43)	P-Wert
RR- Systolisch	$132,7 \pm 18,7$	$131,19 \pm 17,6$	$P=0,71$
RR- Diastolisch	$86,0 \pm 12,2$	$85,3 \pm 9,4$	$P=0,76$
MAD	$107,3 \pm 14,4$	$104,1 \pm 11,0$	$P=0,25$

Mittlere arterielle Druck (MAD), Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

5.1.4 Aktuelle Therapie:

11 Patienten stehen unter Prednisontherapie. Dies entspricht 25 % der Kohorte. Außerdem erhalten 27 Personen, also 62 % csDMARD (25 MTX, 1 Leflunomid, 1 Sulfasalazin), 22 Patienten, also 51 % bDMARD 22 (14 TNF-Inhibitor, 5 IL-6 Inhibitor, 3 Rituximab), und insgesamt 14 % und damit 6 Patienten tsDMARD (Tofacitinib 3, Baricitinib 1, andere 2) (Tab.5,3).

Tabelle 5.3: Medikamente der DVA-Gruppe (n= 43)

	Anzahl der Patienten
csDMARD:	27 (62 %)
- Methotrexat (MTX) 1	25 (58 %)
- Leflunomid 2	1 (2 %)
- Sulfasalazin 3	1 (2 %)
bDMARD:	22 (51 %)
- TNF-Inhibitor 1	14 (32 %)
- IL6- Inhibitor 2	5 (11 %)
- Rituximab 3	3 (7 %)
tsDMARD:	6 (14 %)
- Tofacitinib 1	3 (7 %)
- Baricitinib 2	1 (2 %)
- Anderes 3	2 (4 %)
Prednisolondosis (mg) bei n = 11 (25 %)	2,5 (2,5 – 4,0)
Anzahl DMARD seit Diagnose	3,0 (2,0 – 5,0)
Anzahl bDMARD seit Diagnose	1,0 (0,5 – 2,0)
Extraartikuläre Manifestation	
Episkleritis/ Uveitis	3 (7 %)

N (%), Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (1.Quartil bis 3. Quartil),
Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD), bDMARDs: Biologische DMARDs

5.2 Die DVA-Parameter aMax und vMax:

5.2.1 Qualität der Untersuchung:

Die Qualität der Untersuchung wurde auf einer Skala von 0 bis 5 bewertet. Alle Untersuchung unter einer Qualität von 2,5 Punkten wurden ausgeschlossen. Der Mittelwert der Qualität lag bei $3,9 \pm 0,7$ für die arterielle Untersuchung und $4,2 \pm 0,7$ für die Untersuchung der Vene in der Gruppe mit rheumatoider Arthritis bzw. $3,4 \pm 0,8$ arteriell und $3,5 \pm 0,8$ venös bei den gesunden Probanden.

Tabelle 5.4: Demografie des DVA-Patientenkollektivs und der gesunden Probanden

	Rheumatoide Arthritis (n= 44)	Gesunde Probanden(n= 44)	P-Wert
Alter (Jahre)	57,43 ± 13,19	57,98 ± 13,20	P= 0,84
Geschlecht weiblich	33 (76,7 %)	26 (60,5 %)	P= 0,10
BMI kg/m²	25,54 ± 4,71	24,0 ± 3,59	P= 0,10
Ethnie			
europäisch	40 (93 %)	-	
asiatisch	2 (4,7 %)	-	
südamerikanisch	1 (2,3 %)	-	
Raucher n (%)			
aktiv/ehemalig/nicht	1 (2,3 %) / 15 (34,9 %) / 27 (62,8 %)	36 (83,7 %) / - / 7 (16,3)	
Erosiv	24 (55,8 %)	-	
hsCRP	0,12 (0,06-0,28)	0,10 (0,04-0,26)	P= 0,31
Leukozyten	6,56 ± 1,85	5,53 ± 1,37	P= 0,003
Serologie			
Rheumafaktor	23 (53,5)	-	
CCP-AK	21 (48,8)	-	
Seropositiv (RF+CCP-AK)	26 (60,5)	-	
Krankheitsdauer (Jahre)	8,12 (3,11–11,1)	-	
Krankheitsaktivität			
DAS 28	2,29 (1,45 – 2,96)	-	
CDAI	6,50 (3,00 – 10,00)	-	
SDAI	6,60 (3,20 – 11,10)	-	
Vorerkrankung			
Myokardinfarkt n (%)	3 (7 %)	-	
pAVK	1 (2,3 %)	-	
Cerebrovaskuläre Erkrankung	1 (2,3 %)	-	
chronische Lungenerkrankung	2 (4,6 %)	-	
Kollagenose	1 (2,3 %)	-	
Magenulkus	2 (4,6 %)	-	
milde Lebererkrankung	1 (2,3 %)	-	
Diabetes mellitus ohne Endorganschaden	4 (9,2 %)	-	
Diabetes mellitus Mit Endorganschaden 1	1 (2,3 %)	-	
Tumorleiden nicht metastasiert	5 (11,6 %)	-	

Mittelwert ± Standardabweichung / Median (1. Quartil bis 3. Quartil), n(%)

5.2.2 Vergleich aMax und vMax bei RA-Kohorte vs. gesunden Probanden:

Die Dilatation der Arterien bei Lichtreiz lag bei in der Gruppe mit rheumatoider Arthritis bei einem Median von 2,6 (1,6-5,1) %. Unter Gesunden lag dieser bei 2,1 (0,5-4,2) %. Somit bestand eine signifikant stärkere arterielle Dilatation bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu den gesunden Probanden. Der P Wert lag dabei bei 0,031. Bezüglich der Untersuchung der Venen bestand ein Median von 4,2 (2,7-5,9) % in der Gruppe rheumatoider Arthritis und von 3,6 (2,5-4,5) % bei den Gesunden. Damit zeigten auch die Venen in der Gruppe mit rheumatoider Arthritis eine vermehrte Dilatationsreaktion im Vergleich zu den gesunden Probanden. Dieser Unterschied war nicht signifikant. (Tab.5,5), (Abb. 5,1)

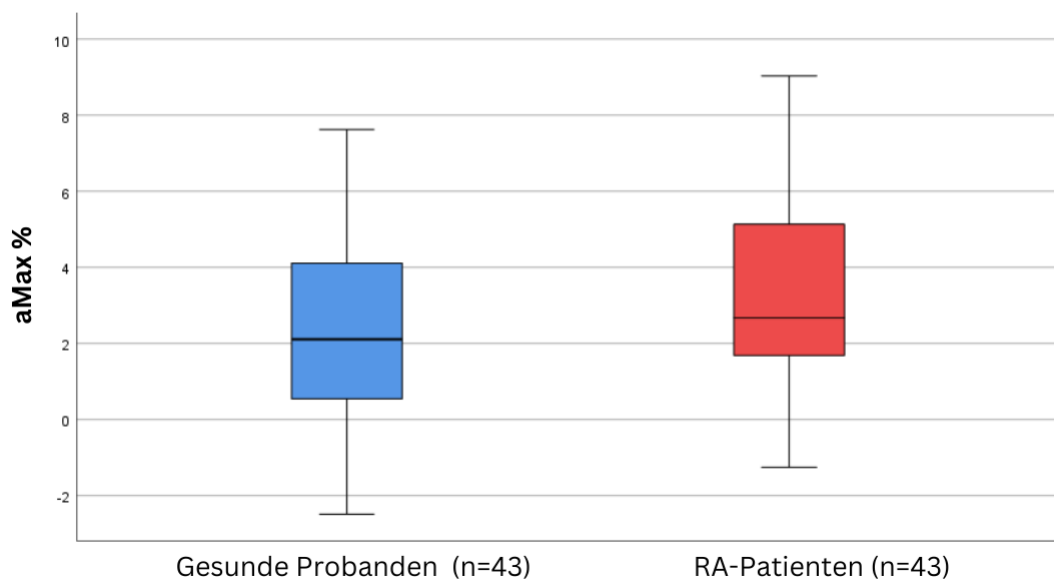


Abbildung 5.1: Boxplot mit Vergleich aMax (%) bei RA-Gruppe (n= 43) vs. gesunden Probanden (n= 43)

Tabelle 5.5: Ergebnisse DVA RA vs. Gesund

	Rheumatoide Arthritis (n= 43)	Gesunde Probanden (n= 43)	P-Wert
aMax	2,6 (1,6-5,1)	2,1 (0,5-3,8)	P= 0,031
vMax	4,2 (2,7-5,9)	3,6 (2,3-4,7)	P= 0,424

aMax: Die maximal erreichte Dilatation der Arterie %, vMax: Die maximal erreichte Dilatation der Vene %, Median (1. Quartil bis 3. Quartil)

5.3 Basisdemografie der statischen RVA-Kohorten vs. gesunden Probanden:

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden 48 Patienten mit rheumatoider Arthritis eingeschlossen. Für die statische RVA wurden Daten von 44 Patienten eingeschlossen. Bei 3 Patienten wurde keine ausreichende Qualität erzielt. Die Daten bezüglich der statischen RVA von einem Patienten lagen aufgrund eines technischen Defektes nicht vor. Die Anzahl der gesunden Probanden betrug 220 (aus der Citrat-Acetat-Studie). 28 Probanden davon wurden aufgrund von mangelnder Qualität nicht ausgewertet. dementsprechend standen die Daten von 192 gesunden Probanden zum Vergleich mit den Patienten mit rheumatoider Arthritis zur Verfügung Tab 5,8.

5.3.1 Alters- und Geschlechterverteilung:

Die 44 Patienten mit rheumatoider Arthritis hatten einen Altersdurchschnitt von $58,3 \pm 13,8$ Jahren. Damit bestand ein Unterschied von fast 8 Jahre im Vergleich mit dem Altersdurchschnitt der gesunden Probanden mit $65,63 \pm 12,53$ Jahren. Bei der Testung auf einen Unterschied wurde der T-Test genutzt. Der T-Test zeigte einen signifikanten Unterschied mit dem P Wert von 0,001. Daher wurde die weiteren statistischen Auswertungen mit einer Alters-gemachten Gruppe unternommen. Der Grund ist ein möglicher Einfluss des Alters auf den Gefäßstatus sowie die -funktion. Nach dem Matching zeigte sich bezüglich des Alters kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten mit rheumatoider Arthritis waren Frauen mit 79,5 % (n= 35). Unter den gesunden Probanden bestand ein Frauenanteil von 61,4 % (n= 27).

5.3.2 Erkrankungsdauer und -aktivität und Serologie des Kollektivs mit rheumatoider Arthritis:

Erkrankungsaktivität:

Der Median des DAS-28 score lag bei 2,3 (1,6-3,0). Die meisten Patienten waren in Remission mit 59,1 %, mit einem DAS-28 Score von unter 2,6 oder in geringe Krankheitsaktivität mit 18,2 % und einem DAS-28 Score zwischen 2,6 und 3,2. Unter den restlichen Patienten hatten 15,9 % eine mittlere Krankheitsaktivität und nur 6,8 % eine hohe Krankheitsaktivität. Demzufolge war die Kohorte gut therapiert, mit niedriger Krankheitsaktivität oder in Remission. Allerdings war der Krankheitsverlauf zu 54,5 % erosiv, zu 56,8 % seropositiv und zu 45,5 % CCP-AK positiv.

Wenn man die CDAI (Clinical Disease Activity Index) und SDAI (Simple Disease Activity Index) Indices betrachtet, kommt man auf ähnliche Ergebnisse bezüglich die Erkrankungsaktivität. CDAI zeigte, dass sich 27,3 % der Patienten in Remission befand und bei 54,5 % der Personen eine geringe Krankheitsaktivität vorlag. Bei 11,4 % der Patienten bestand eine mittlere Krankheitsaktivität und bei 6,8 % eine hohe Krankheitsaktivität. Der SDAI zeigte 25,0 % an Patienten in Remission 50,0 % mit geringer Krankheitsaktivität, 18,2 % mit mittlerer Krankheitsaktivität und 6,8 % mit hoher Krankheitsaktivität an. Damit konnte man die Patienten in 2 Gruppen unterteilen. Die erste Gruppe bestand aus Patienten mit geringer Krankheitsaktivität und in Remission (77,3 %,81,8 %, 75 % DAS-28, CDAI und SDAI). Die zweite Gruppe umfasste Personen mit mittlerer und hoher Krankheitsaktivität (22,7 %,18,2 %,25 % DAS-28, CDAI und SDAI).

Da die Prozentzahlen ähnlich waren, konnte man von einer niedrigen oder keiner Krankheitsaktivität ausgehen und die restliche statistische Auswertung mit dem DAS-28 Score berechnen.

Tabelle 5.6: Krankheitsaktivität der SRVA-Gruppe

	DAS-28	CDAI	SDAI
Remission	26 (59,1 %)	12 (27,3 %)	11 (25 %)
geringe Krankheitsaktivität	8 (18,2 %)	24 (54,5 %)	22 (50 %)
mittlere Krankheitsaktivität	7 (15,9 %)	5 (11,4 %)	8 (18,2 %)
hohe Krankheitsaktivität	3 (6,8 %)	3 (6,8 %)	3 (6,8 %)

DAS-28: Disease Activity Score 28, CDAI: Clinical Disease Activity Index, SDAI: Simple Disease Activity, n (%)

Erkrankungsdauer:

Der Median der Erkrankungsdauer lag bei 7,78 (3,09–11,1) Jahre. Damit lag ein relativ breites Spektrum bezüglich der Erkrankungsdauer vor.

Serologie:

Der Median bezüglich des hsCRP lag bei den Gesunden bei 0,13 (0,05-0,23) mg/dl und in der Gruppe mit Patienten mit rheumatoider Arthritis bei 0,12 (0,05-0,27) mg/dl. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die zwei Gruppen unterschieden sich mit einem p Wert von 0,42 nicht signifikant. Zusätzlich wurde auch die Leukozytenzahl verglichen. Die Daten waren normal verteilt. Der Mittelwert der Leukozytenzahl lag bei der Gruppe mit rheumatoider Arthritis bei $6,56 \pm 1,85 \cdot 10^9/l$ und bei der gesunden Gruppe bei $5,61 \pm 1,37 \cdot 10^9/l$. Damit unterschieden sich die zwei Gruppen signifikant voneinander, mit $P = 0,01$.

5.3.3 Risikofaktoren und Störfaktoren der RVA:

Die gesunden Probanden durften bis auf eine gut eingestellte arterielle Hypertonie keine anderen Vorerkrankungen haben. Da die arterielle Hypertonie einen Einfluss auf die RVA Ergebnisse haben kann, wurde der Blutdruck bei der Untersuchung gemessen. Durchschnittlich hatten die gesunden Probanden einen systolischen Blutdruck von $133,20 \pm 17,2$ mmHg, einen diastolischen Blutdruck von $85,4 \pm 10,0$ mmHg und einen arteriellen Mitteldruck von $107,3 \pm 14,3$ mmHg. Die Patienten mit rheumatoider Arthritis hatten dementsprechend durchschnittliche Werte von $132,3 \pm 18,6$ mmHg, $85,9 \pm 12,0$ mmHg bzw. $107,1 \pm 14,3$ mmHg. Um einen möglichen Unterschied auf Signifikanz zu prüfen, wurde der T-Test durchgeführt, da die Werte normal verteilt waren. Die Blutdruckwerte unterschieden sich voneinander nicht signifikant, mit p-Werten von 0,81, 0,83 bzw. 0,95 (Tab.5,7).

Der zweite mögliche Einflussfaktor auf die RVA-Werte war die Adipositas. Diesbezüglich wurde der BMI herangezogen. Hier belief sich der Median des BMI bei der Gruppe mit rheumatoider Arthritis auf $24,9$ ($21,8$ – $27,7$) Kg/m^2 und bei den Gesunden auf $24,7$ ($21,8$ – $26,8$) Kg/m^2 . Da die BMI-Werte unter den Patienten mit rheumatoider Arthritis

nicht normal verteilt waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den 2 Gruppen an. Es bestanden unterschiedliche Vorerkrankungen in der Gruppe mit rheumatoider Arthritis. 3 Patienten hatten einen Myokardinfarkt (6,8 %), bei einem Patienten bestand eine pAVK oder ein Aneurysma und ein Patient litt an einer zerebrovaskulären Erkrankung (2,3 %). Eine chronische Lungenerkrankung lag bei 2 Patienten vor, mit 4,5 %, eine Kollagenose bei einem Patienten, ein Magenulkus bei einer Person und eine milde Lebererkrankung bei 2 Patienten. Es gab 5 Personen mit Diabetes mellitus ohne Endorgans schaden und eine Person mit Endorganschaden. Bei 5 Patienten bestand ein nicht metastasierten Tumorleiden (11,4 %). Es gab einen aktiven Raucher (2,3 %), 15 ehemalige Raucher (34,1 %) und 28 Nicht-Raucher (63,6 %).

Tabelle 5.7: Blutdruckwerte während der Untersuchung SRVA-Gruppe

	Rheumatoide Arthritis(n= 43)	Gesunde Probanden(n= 43)	P-Wert
RR-Systolisch	132,3 ± 18,6	133,2 ± 17,2	P= 0,80
RR-Diastolisch	85,9 ± 12,0	85,4 ± 10,0	P= 0,96
MAD	107,1 ± 14,3	107,3 ± 12,3	P= 0,87

Mittlere arterielle Druck (MAD), Mittelwert ± Standardabweichung

5.3.4 aktuelle Therapie:

Bei 13 Patienten bestand eine Prednisontherapie (29,5 %). Außerdem standen 28 Patienten unter der aktuellen csDMARD Therapie (26 MTX, 1 Leflunomid, 1 Sulfasalazin) (62 %), 22 unter der bDMARD Therapie (14 TNF-inhibitor, 4 il-inhibitor, 3 Rituximab) (51 %) und 6 Patienten unter der tsDMARD (14 %) (Tofacitinib 3, Baricitinib 1, andere 2). Die Patienten waren unter Therapie gut eingestellt.

Tabelle 5.8: Demografie des SRVA-Patientenkollektivs und der gesunden Probanden

	Rheumatoide Arthritis (n= 44)	Gesunde Probanden(n= 44)	P-Wert
Alter (Jahre)	58,3 ± 13,8	60,4 ± 12,9	P= 0,54
Geschlecht n (%) weiblich	35 (79,5 %)	27 (61,4 %)	P= 0,50
BMI kg/m ²	24,9 (21,8–27,7)	24,7 (21,8–26,8)	P= 0,29
Ethnie			
europäisch	41 (93,2 %)	-	
asiatisch	2 (4,5 %)	-	
südamerikanisch	1 (2,3 %)	-	
Raucher aktiv/ehemalig/nicht Raucher	1 (2,3 %) / 15 (34,1 %) / 27 (63,6 %)	0	
Erosiv			
hsCRP	0,12 (0,05-0,27)	0,13 (0,05-0,23)	P= 0,42
Leukozyten	6,56 ± 1,85	5,61 ± 1,37	P= 0,01
Serologie			
Rheumafaktor	22 (50 %)	-	
CCP-AK	20 (45,5 %)	-	
Seropositiv (RF/CCP-AK)	25 (56,8 %)	-	
Krankheitsdauer (Jahre)	7,4 (3,1–11,1)	-	
Krankheitsaktivität			
DAS 28	2,35 (1,66 – 2,98)		
CDAI	6,75 (3,00 – 10,00)		
SDAI	6,80 (3,43 – 10,58)		
Vorerkrankung n (%)			
Myokardinfarkt	3 (6,8 %)	-	
pAVK	1 (2,3 %)	-	
Cerebrovaskuläre Erkrankung	2 (4,6 %)	-	
chronische Lungenerkrankung	2 (4,6 %)	-	
Kollagenose	1 (2,3 %)	-	
Magenulkus	2 (4,6 %)	-	
milde Lebererkrankung	1 (2,3 %)	-	
Diabetes mellitus ohne Endorganschaden	5 (10,5 %)	-	
Diabetes mellitus MIT Endorganschaden	1 (2,3 %)	-	
Tumorleiden nicht metastasiert	5 (11,4 %)	-	
Mittelwert ± Standardabweichung, Median (1. Quartil bis 3. Quartil), n(%)			

5.4 Die SRVA-Parameter CRVE, CRAE und AVR:

Durch die berechneten Werte liefert die SRVA eine Schätzung des Durchmessers der zentralen Vene und Arterie der Retina. Bei den gesunden Probanden lag der Median für die CRAE bei 178,25 (169,88- 189,12)µm, die CRVE bei 212,10 (200,77-219,87)µm und die AVR bei 0,84 (0,81-0,88). Der Median bei der Gruppe mit rheumatoider Arthritis belief sich bezüglich der CRAE auf 171,25 (163,62-190,87)µm, der CRVE auf 216,50 (203,50-233,62)µm und der AVR auf 0,80 (0,73-0,85). Damit lag der Median der CRAE

bei den gesunden Probanden höher als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass sich die Werte der CRAE in den zwei Gruppen nicht signifikant unterschieden ($P=0,28$). Ebenso lagen die CRVE-Werte bei der Gruppe mit rheumatoider Arthritis höher als bei den gesunden Probanden. Und die AVR-Werte bei der Gruppe mit rheumatoider Arthritis niedriger als bei den gesunden Probanden, mit Nutzung des Mann-Whitney-U-Tests wurde nachgewiesen, dass die Gruppen sich voneinander mit einem p-Wert von 0,043 für CRVE und 0,01 für AVR signifikant unterschieden (Tab. 5,9), (Abb. 5,2), (Abb. 5,3).

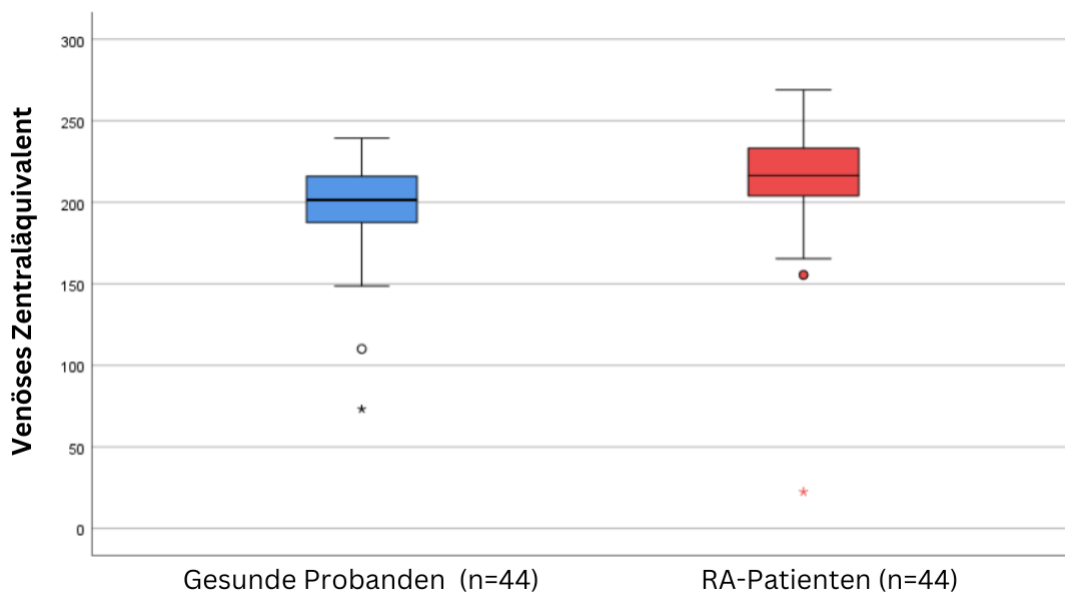


Abbildung 5.2: Boxplot mit Vergleich CRVE bei RA-Gruppe (n= 44) vs. gesunden Probanden (n= 44)

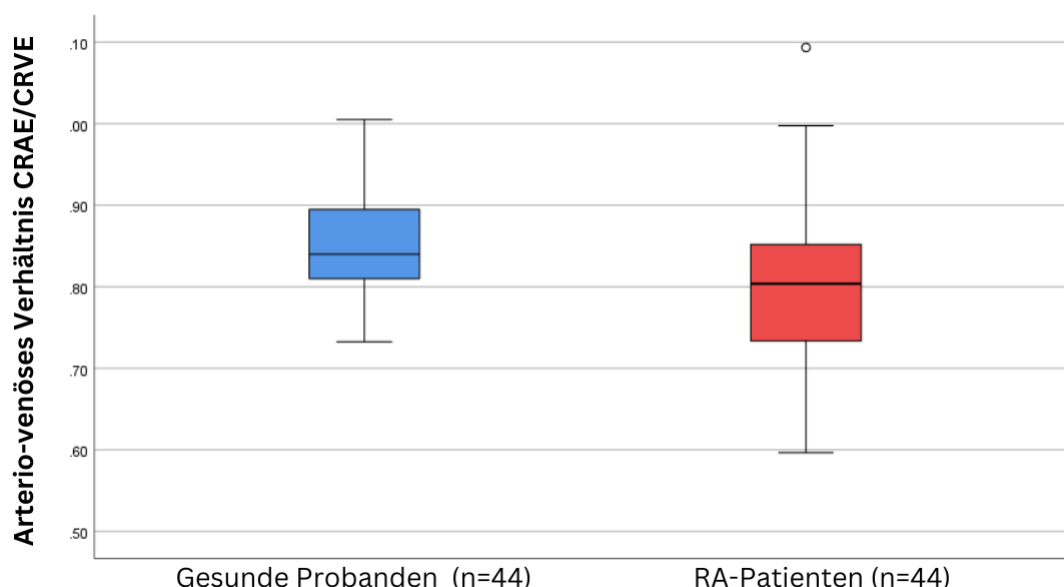


Abbildung 5.3: Boxplot mit Vergleich AVR bei RA-Gruppe (n= 44) vs. gesunden Probanden (n= 44)

Tabelle 5.9: Ergebnisse SRVA RA vs. Gesund

	Rheumatoide Arthritis(n= 43)	Gesunde Probanden(n= 43)	P-Wert
CRAE	171,25 (163,62-190,87)	178,25 (169,88- 189,12)	P= 0,28
CRVE	216,50 (203,50-233,62)	212,10 (200,77-219,87)	P= 0,043
AVR	0,80 (0,73-0,85)	0,84 (0,81-0,88)	P= 0,01

CRAE: central retinal arteriolar equivalent, CRVE: central retinal venular equivalent
AVR: arteriolar-to-venular ratio, Median (1. Quartil bis 3. Quartil)

5.5 Korrelation mit Erkrankungsaktivität/-dauer

5.5.1 DVA-Gruppe

Bei der gesamten Kohorte von Patienten mit Rheumatoide Arthritis gab es eine negative signifikante Korrelation zwischen der aMax und die IL-6 (Korrelationskoeffizient -0,31, $p= 0,03$). Ansonsten gab es keine signifikante Korrelation zwischen aMax und Serologie, Dauer der Erkrankung oder Erkrankungsaktivität. Da sich die Mehrheit der Kohorte mit rheumatoider Arthritis in Remission befand, wurde diese Kohorte nach Das-28 in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe bestand aus Patienten in Remission und geringe Krankheitsaktivität (n= 34) und die zweite Gruppe aus Patienten mit moderater oder hoher Krankheitsaktivität (n= 9). Nach der Unterteilung erfolgte eine erneute Berechnung der Korrelation. Bei den Patienten der ersten Gruppe gab wieder keine Korrelation

zwischen aMax und Serologie, Dauer der Erkrankung oder Erkrankungsaktivität. Allerdings zeigte die zweite Gruppe (n=9) eine negative signifikante Korrelation zwischen der aMax und die IL-6 (Korrelationskoeffizient -0,78, p= 0,01), was hier wegen der sehr geringen Fallzahl von 9 innerhalb der Gruppe einschränkend zu berücksichtigen ist. Für die vMax zeigte die gesamte Kohorte sowie die Untergruppen keine signifikante Korrelation für Serologie, Erkrankung oder Erkrankungsaktivität (Tab. 5,10), (Tab.5,11), (Tab. 5,12)

Tabelle 5.10: Spearman Korrelation DVA und Erkrankungsdauer und -aktivität

Die komplette Kohorte		vMax (n= 43)	aMax (n= 43)
Leukozyten	Korrelationskoeffizient	-0,088	-0,062
	P-Wert	0,573	0,693
hsCRP	Korrelationskoeffizient	-0,114	-0,020
	P-Wert	0,466	0,898
IL-6	Korrelationskoeffizient	-0,081	-0,318
	P-Wert	0,605	0,038
Erkrankungsdauer	Korrelationskoeffizient	-0,014	0,035
	P-Wert	0,930	0,822
DAS-28	Korrelationskoeffizient	-0,046	-0,012
	P-Wert	0,769	0,938
CDAI	Korrelationskoeffizient	-0,079	-0,108
	P-Wert	0,615	0,493
SDAI	Korrelationskoeffizient	-0,089	-0,115
	P-Wert	0,572	0,461

5.5.2 SRVA-Gruppe

Bei der gesamten Kohorte zeigte die CRVE eine positive Korrelation zu hsCRP mit einem P-Wert von 0,01 und einen Korrelationskoeffizienten von 0,38. Da die meisten Patienten in Remission waren, wurde auch die Gruppe in zwei Subgruppen unterteilt. CRVE zeigte wieder eine positive Korrelation zu hsCRP bei Patienten in Remission und mit geringer Krankheitsaktivität. In der Untergruppe der Patienten mit moderater oder hoher Krankheitsaktivität zeigte sich eine mäßig bis hohe Korrelation zwischen hsCRP und CRVE ($\rho = 0,539$), die allerdings das Signifikanzniveau verfehlte (p= 0,108). Einschränkend muss hier erneut die niedrige Fallzahl in dieser Untergruppe erwähnt werden. Weiterhin gab es bei Patienten mit moderater oder aktiver Erkrankung eine signifikante negative Korrelation zwischen AVR und hsCRP.

Bei der gesamten Kohorte, die CRAE zeigen keine Korrelation zu der Serologie (IL-6, hsCRP, Leukozyten), Dauer der Erkrankung oder Erkrankungsaktivität. Auch bei den Subgruppen gab keine Korrelation zu der Serologie (IL-6, hsCRP, Leukozyten), Dauer der Erkrankung oder Erkrankungsaktivität (Tab. 5.13), (Tab. 5.14) und (Tab. 5.15).

Tabelle 5.11: Spearman Korrelation DVA und Erkrankungsdauer und -aktivität (Patienten in Remission und geringe Krankheitsaktivität)

Gruppe 1		vMax (n= 34)	aMax (n= 34)
Leukozyten	Korrelationskoeffizient	-0,186	0,070
	P-Wert	0,293	0,695
hscrp	Korrelationskoeffizient	-0,123	-0,039
	P-Wert	0,488	0,825
IL-6	Korrelationskoeffizient	-0,045	-0,219
	P-Wert	0,801	0,214
Erkrankungsdauer	Korrelationskoeffizient	-0,100	0,016
	P-Wert	0,575	0,930
DAS-28	Korrelationskoeffizient	0,101	0,060
	P-Wert	0,570	0,735
CDAI	Korrelationskoeffizient	-0,021	-0,095
	P-Wert	0,907	0,592
SDAI	Korrelationskoeffizient	-0,027	-0,116
	P-Wert	0,878	0,515

Tabelle 5.12: Spearman Korrelation DVA und Erkrankungsdauer und -aktivität (Patienten mit moderater oder aktiver Erkrankung)

Gruppe 2		vMax (n=9)	aMax (n=9)
Leukozyten	Korrelationskoeffizient	0,333	-0,333
	P-Wert	0,381	0,381
hscrp	Korrelationskoeffizient	0,233	-0,067
	P-Wert	0,546	0,865
IL-6	Korrelationskoeffizient	-0,407	-0,780
	P-Wert	0,277	0,013
Erkrankungsdauer	Korrelationskoeffizient	0,350	0,233
	P-Wert	0,356	0,546
DAS-28	Korrelationskoeffizient	0,133	-0,317
	P-Wert	0,732	0,406
CDAI	Korrelationskoeffizient	0,326	-0,017
	P-Wert	0,391	0,966
SDAI	Korrelationskoeffizient	0,283	0,017
	P-Wert	0,460	0,966

Tabelle 5.13: Spearman Korrelation SRVA und Erkrankungsdauer und -aktivität

		CRAE (n= 44)	CRVE (n= 44)	AVR (n= 44)
Leukozyten	Korrelationskoeffizient	-0,019	0,206	-0,217
	P-Wert	0,903	0,180	0,158
hsgrp	Korrelationskoeffizient	0,072	0,380	-0,271
	P-Wert	0,643	0,011	0,076
IL-6	Korrelationskoeffizient	0,269	0,263	0,048
	P-Wert	0,078	0,084	0,757
Erkrankungsdauer	Korrelationskoeffizient	0,259	0,000	0,227
	P-Wert	0,090	0,998	0,138
DAS-28	Korrelationskoeffizient	-0,155	-0,105	-0,108
	P-Wert	0,315	0,497	0,485
CDAI	Korrelationskoeffizient	-0,203	-0,155	-0,071
	P-Wert	0,187	0,315	0,648
SDAI	Korrelationskoeffizient	-0,188	-0,157	-0,045
	P-Wert	0,222	0,308	0,771

Tabelle 5.14: Spearman Korrelation SRVA und Erkrankungsdauer und -aktivität (Patienten in Remission und geringe Krankheitsaktivität)

		CRAE (n= 34)	CRVE (n= 34)	AVR (n= 34)
Leukozyten	Korrelationskoeffizient	0,091	0,180	-0,107
	P-Wert	0,610	0,307	0,547
hsgrp	Korrelationskoeffizient	0,151	0,348	-0,157
	P-Wert	0,395	0,044	0,375
IL-6	Korrelationskoeffizient	0,210	0,156	0,176
	P-Wert	0,233	0,379	0,320
Erkrankungsdauer	Korrelationskoeffizient	0,233	0,070	0,168
	P-Wert	0,184	0,693	0,342
DAS-28	Korrelationskoeffizient	-0,012	-0,118	-0,005
	P-Wert	0,946	0,506	0,979

Tabelle 5.15: Spearman Korrelation SRVA und Erkrankungsdauer und -aktivität (Patienten mit moderater oder aktiver Erkrankung)

		CRAE (n= 10)	CRVE (n= 10)	AVR (n= 10)
Leukozyten	Korrelationskoeffizient	-0,127	0,164	-0,370
	P-Wert	0,726	0,651	0,293
hsCRP	Korrelationskoeffizient	-0,212	0,539	-0,733
	P-Wert	0,556	0,108	0,016
IL-6	Korrelationskoeffizient	0,369	0,481	-0,275
	P-Wert	0,294	0,159	0,442
Erkrankungsdauer	Korrelationskoeffizient	0,442	-0,248	0,539
	P-Wert	0,200	0,489	0,108
DAS-28	Korrelationskoeffizient	-0,006	0,358	-0,527
	P-Wert	0,987	0,310	0,117

6 Diskussion

Rheumatoide Arthritis ist eine chronische entzündliche Erkrankung, die in der Regel die Gelenke betrifft, aber auch andere Organe wie das Herz-Kreislauf-System beeinträchtigen kann. Patienten mit RA haben ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere Myokardinfarkt und kardiovaskuläre Sterblichkeit[25]. Dies kann auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein, wie Entzündungsmediatoren, Immunantworten, Veränderungen in der Lipoprotein-Zusammensetzung und -Funktion, oxidativen Stress und endotheliale Dysfunktion. Die endotheliale Dysfunktion bezieht sich auf eine Beeinträchtigung der Funktion der inneren Schicht der Blutgefäße, was zu einer Störung der Durchblutung und einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen kann[24].

Die RVA ist eine nicht-invasive Technik, die es ermöglicht, den Durchmesser und die Funktion der Retinalgefäße zu beurteilen. Dies wird durch die Analyse von Bildern der Netzhaut erreicht, die mit einem speziellen Gerät aufgenommen werden. Die RVA kann als Indikator für die allgemeine endotheliale Funktion des Körpers dienen und kann somit bei der Überwachung von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie sie z.B. im Krankheitsverlauf der RA vorkommen, hilfreich sein[44] [8].

Um das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit RA zu verringern, ist es wichtig, traditionelle Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes und Rauchen zu optimieren und die Krankheitsaktivität der RA zu kontrollieren[22]. Es ist interessant zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und Veränderungen in der Mikrozirkulation besteht und ob diese Veränderungen reversible sind.

6.1 Ergebnisse

Systemische entzündliche Erkrankungen, wie Rheumatoide Arthritis, können die Funktion des Gefäßsystems beeinflussen und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen, selbst wenn keine Arteriosklerose vorliegt. Die Bildung von Superoxidanion-Radikalen bei entzündlichen Erkrankungen kann zu einer Störung der Synthese von NO führen und somit zu einer Endotheldysfunktion beitragen [11], [57]. Um die Endotheldysfunktion zu quantifizieren, ist es wichtig, die Blutgefäße und ihre Funktion direkt zu beobachten. Die Retinalgefäße eignen sich hierfür besonders gut, da sie keine autonome Innervation haben und somit Veränderungen in ihrer Funktion eher auf lokale Mediatoren zurückzuführen sind [19]. Es ist jedoch auch wichtig zu beachten, dass langfristige entzündliche Veränderungen, wie z.B. im Rahmen der Atherosklerose oder

anderer Umbauprozesse, die Funktion von Gefäßen beeinflussen können. Die Netzhaut ermöglicht, die Blutgefäße direkt zu untersuchen [86]. Die Retinale Gefäßanalyse (RVA) ist eine nicht-invasive Methode, um die Mikrozirkulation zu beobachten. Im Gegensatz zu anderen Methoden kann die RVA die Arteriolen und Venolen unabhängig voneinander messen. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass die Ergebnisse der RVA altersabhängig sind [78] und daher mit alter-gematchten gesunden Probanden verglichen werden sollten. Um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten, muss der Ablauf der Untersuchung und die Gefäßmarkierung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei gesunden Probanden möglichst standardisiert sein.

Die Ergebnisse der statischen Gefäßanalyse zeigen, dass das venöse Zentraläquivalent bei Patienten mit rheumatoider Arthritis signifikant größer ist als bei gesunden Probanden. Auch das Arterio-venöse Verhältnis (AVR) unterscheidet sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. Das AVR ist bei RA-Patienten kleiner als bei gesunden Probanden. Das arterielle Zentraläquivalent ist bei Patienten mit rheumatoider Arthritis kleiner als bei gesunden Probanden, allerdings ist der Unterschied nicht signifikant. Wenn man die Ergebnisse mit denen von Anyfanti et al. (2017) vergleicht, zeigen beide Studien, dass das AVR bei RA-Patienten kleiner ist als bei gesunden Probanden. In der Studie von Anyfanti et al. war dies hauptsächlich auf die verringerten CRAE-Werte bei RA-Patienten zurückzuführen, die sich hier statistisch signifikant voneinander unterschieden. Ein direkter Vergleich zwischen den beiden rheumatoiden Arthritis-Gruppen ist aufgrund unterschiedlicher demographischer Verteilung und Krankheitsaktivität sehr schwierig. In der Studie von Anyfanti et al. (2017) wurden 31 Patienten mit RA ohne kardiovaskuläres Risiko mit alter-gematchten Probanden verglichen. Bei einer Erkrankung, die zu erhöhtem kardiovaskulärem Risiko führt, ist es schwierig, Patienten mit kardiovaskulärem Risiko auszuschließen und führt dazu, dass man eine jüngere Gruppe auswählen muss[3]. In der ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) wurden 10496 Patienten mit RVA untersucht und das Risiko für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen ermittelt. Die Ergebnisse zeigten, dass eine generalisierte Verengung der Arteriolen (verringerte CRAE), mit einer erhöhten Häufigkeit von lakunaren Schlaganfällen in Verbindung gebracht wurde. und eine generalisierte Weitung der Venolen, (erhöhte CRVE), ebenfalls ausschließlich in positiver Assoziation mit lakunaren Schlaganfällen [93]. In der Blue Mountain Eye Studie wurden über einen Zeitraum von mehr als neun Jahren 78 Frauen und 114 Männer untersucht, die an koronarer Herzkrankheit verstorben sind. Zwischen dem Alter von 49 und 75 Jahren wurde eine Assoziation zwischen einer erhöhten "central retinal venule equivalent"(CRVE) und dem Risiko für koronare herzkrankheitbedingte Todesfälle festgestellt. Zudem zeigte sich bei Frauen im Alter von 49 bis 75 Jahren, dass ein kleineres arteriovenöses Verhältnis (AVR) und engere Arteriolen mit koronaren herzkrankheitbedingten Todesfällen assoziiert waren [87]. Zusammengefasst, die beobachteten Veränderungen in unserer Studie entsprechen auch den Veränderungen in der Literatur, dass erhöhte CRVE und niedrige CRAE und AVR zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen.

In unserer Studie wurde kein signifikanter Unterschied im hsCRP zwischen RA-Patienten und gesunden Probanden festgestellt. Allerdings waren die Leukozyten bei RA-Patienten signifikant höher. In der gesamten RA-Kohorte zeigte die CRVE eine positive Korrelation mit hsCRP. Zudem wies die CRVE eine positive Korrelation mit hsCRP bei Patienten in Remission und mit geringer Krankheitsaktivität auf. Es gab jedoch eine mäßig bis hohe Korrelation zwischen hsCRP und CRVE, die allerdings das Signifikanzniveau verfehlte ($p=0,108$). Weiterhin wurde bei Patienten mit moderater oder aktiver Erkrankung eine signifikante negative Korrelation zwischen AVR und hsCRP beobachtet. Diese Aussage ist jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Subgruppe recht eingeschränkt. Anyfanti et al. (2017) zeigten eine starke negative Assoziation zwischen CRAE und CRP. [3]. Die Ergebnisse einer Studie, die in Turk im Jahr 2019 veröffentlicht wurden, zeigen, dass die CRVE ein Indikator für die Inflamationsaktivität und das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis sein könnte. In der Studie wurden 47 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die nach ACR-EULAR-Kriterien eingeschlossen waren, mit gesunden Patienten im Alter von $52,1 \pm 11,9$ Jahren verglichen. Es wurde festgestellt, dass das CRVE (central retinal vein equivalent) bei Patienten mit einem DAS-28-Score von mehr als 5 ($220,4$ ($211,8$ – $246,5$)) μm signifikant größer war als bei Patienten mit einem DAS-28-Score von weniger als 3,2 ($214,4$ ($172,4$ – $242,3$)) μm [5]. Ähnliche Ergebnisse wurden von Liu 2021 in einer Meta-Analyse gefunden, die eine positive Korrelation zwischen CRP-Werten, Leukozytenzahlen und dem Durchmesser der retinalen Venolen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis festgestellt haben [53]. Diese Ergebnisse sind auch vergleichbar mit unseren Ergebnissen und es zeigt, dass auch bei normale CRP-Werte eine restliche Aktivität vorliegen könnte. Zusammengefasst haben Studien gezeigt, dass das venöse Zentraläquivalent (CRVE) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant größer ist. Es scheint, dass die Wandstruktur von Venen stärker von entzündlichen Prozessen betroffen ist als die von Arterien. In der gesamten Kohorte von Patienten mit rheumatoider Arthritis lag der Median des DAS-28 score 2,3 ($1,6$ – $3,0$). Es gab keine Korrelation zwischen CRVE, CRAE oder AVR und der Erkrankungsaktivität oder Erkrankungsdauer. auch nachdem die Kohorte nach Erkrankungsaktivität (DAS-28) in zwei Gruppen unterteilt wurde, es gab keine signifikante Korrelation zwischen CRVE, CRAE oder AVR und der Erkrankungsaktivität oder der Erkrankungsdauer.

Um die endotheliale Funktion der retinalen Gefäße besser verstehen zu können, würde in unsere Studie die DVA genutzt. Die Dynamische Gefäßanalyse (DVA) ist ein Verfahren zur Untersuchung der Funktion von Blutgefäßen, bei dem die Reaktionen von Venolen und Arteriolen auf Flickerlicht-Provokationen über einen Zeitraum von 6 Minuten gemessen werden [27, 45, 56]. Durch die DVA können Informationen über die Dilatation und Kontraktion der Gefäße bei erhöhtem Sauerstoffbedarf gewonnen werden. Für die Auswertung der Daten wird lediglich die Dilatation betrachtet und als vMax (für Venolen) und aMax (für Arteriolen) bezeichnet. Dies sind die bisher primär

verwendeten Parameter der DVA. Diese Parameter wurden gemessen als: absoluter Gefäßdurchmesser, MU (1 MU entspricht 1 μm im Gullstrand-Augenmodell); maximale durchschnittliche Gefäßerweiterung als Reaktion auf Flackern, % zur Baseline; maximale durchschnittliche Gefäßverengung nach Beendigung des Flackerns, % zur Baseline [45].

Die maximale Dilatation der Vene lag bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bei 4,2 (2,7-5,9) %, während sie bei gesunden Probanden 3,6 (2,5-4,5) % betrug. Der Unterschied war nicht signifikant. Die maximale Dilatation der Arterie war bei Patienten mit rheumatoider Arthritis 2,6 (1,6-5,1) % hingegen signifikant größer als bei gesunden Probanden 2,1 (0,5-4,2) % mit einem P-Wert von 0,043. Streese et al. (2021) haben die DVA-Messungen an 277 gesunden Personen im Alter von 20 bis 82 Jahren durchgeführt. Die Untersuchung zeigte, dass die arterielle Dilatation bei $3,74 \pm 2,17$ bis $3,79 \pm 2,43$ % und die venöse Dilatation bei $4,64 \pm 1,85$ bis $3,86 \pm 1,56$ % lag [78]. Wenn man jetzt die Ergebnisse von Streese et al. mit unseren RA-Patienten vergleicht, zeigt sich, dass die arterielle Dilatation bei RA-Patienten kleiner ist als bei gesunden Probanden und die venöse Dilatation eher im Normbereich liegt. Was man hier aber nicht vergessen darf, ist, dass das Alter eine Rolle bei der arterielle bzw. venöse Dilatation spielt. Weiterhin sind die Berechnungsmethoden der retinalen Gefäßdilatation in der Arbeit von Streese et al. nicht mit dem bereits vor Jahren standardisiertem Protokoll aus unserer Arbeitsgruppe identisch. Somit sind die Ergebnisse der gesunden Kohorten nicht vollkommen miteinander vergleichbar. Es ist nicht auszuschließen, dass unsere Kohorte von gesunden Probanden einen außergewöhnlich niedrigen aMax zeigt und somit der knapp signifikante Unterschied zu den Patienten mit rheumatoider Arthritis eingeschränkt bewertet werden muss. Dies könnte an einer Dysfunktion des Endothels, aber auch an einer Dysfunktion der glatten Muskulatur der Gefäße liegen, was eine größere Rolle bei den Arteriolen als bei den Venolen spielt. Die Endotheldysfunktion, die bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durch Entzündungsmediatoren hervorgerufen wird, kann zur Entwicklung von Arteriosklerose und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beitragen [46]. Endotheldysfunktion bei Patienten mit Rheumatoide Arthritis ist durch Entzündungsmediatoren hervorgerufen und manifestiert sich früh bei Pateinten mit RA [31]. Das Endothel, die innere Schicht von Blutgefäßen, ist für die Regulierung der Gefäße wichtig, insbesondere durch die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO). NO wird von verschiedenen Typen von Synthasen (neuronal NOS (nNOS, NOS1), inducible NOS (iNOS, NOS2), und endothelial NOS (eNOS, NOS3)) produziert und ist eine wichtige vasoaktive Substanz und eine antiinflammatorische Substanz [16] [37].

Es scheint bei Patienten mit rheumatoider Arthritis Veränderungen in der Struktur und Funktion der Mikrozirkulation zu geben, die möglicherweise das erhöhte kardiovaskuläre Risiko erklären. Die Inflammation verursacht eine Endotheldysfunktion, die sich in einer Änderung der Gefäßreaktion auf Flickerlicht bei Patienten mit RA zeigen sollte. Die Arterie zeigt jedoch bei Patienten mit RA eine erhöhte Dilatation bei erhöhtem Sauerstoffbedarf, was möglicherweise auf eine vermehrte Scherbebeanspruchung und damit

eine kompensatorische Erhöhung der NO-Produktion des Endothels im Vergleich zu gesunden Probanden zurückzuführen ist. ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Totoson et al. (2016). sie führten bei Lewis-Ratten eine Adjuvans-induzierte Arthritis (AIA) durch. Am Tag 11 war die endotheliale Funktion normal. Dies war beurteilt anhand der Relaxation auf Acetylcholin, trotz erhöhter Aktivität von Cyclooxygenase-2 (COX-2) und übermäßiger Produktion von Superoxid-Anionen, die durch eine gesteigerte Aktivität der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) kompensiert wurde. Wenn man jedoch diese Erklärung auf das Auge zurückführt, wo Acetylcholin nicht vorhanden sein könnte, könnte man verstehen, warum die Arteriolen auch dilatieren können, insbesondere wenn die Erkrankung nicht aktiv ist [83].

Allerdings wies aMax eine negative Korrelation zu IL-6 mit Korrelationskoeffizient von -0,318 und p-Wert von 0,038 auf, was für die gesamte RA-Gruppe galt, jedoch nur bei RA-Patienten mit moderater oder aktiver Erkrankungsaktivität (n=9). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass aktive Erkrankungen zu Schädigungen des Endothels führen und somit die Produktion von endothelialer NOS verringern. Allerdings ist es schwierig, eine sichere Aussage zu treffen, aufgrund der geringen Patientenzahl in der Gruppe. Dementsprechend könnte es sein, dass die aMax bei RA-Patienten mit höherer Entzündungsaktivität geringer ist als bei alter-gemachten gesunden Probanden. Das braucht aber eine große Kohorte, um nachweisen zu können. Eine Korrelation von aMax und vMax mit der Erkrankungsdauer lag nicht vor. Insgesamt scheint es bei Patienten mit rheumatoider Arthritis Veränderungen in der Struktur und Funktion der Mikrozirkulation zu geben. Letztendlich haben wir bisher nur begrenzte oder keine Daten zur DVA und Inflammation bzw. zu Rheumakohorten, weshalb wir keine sicheren Aussagen treffen können. Andere Studien zu DVA und kardiovaskulären Risikogruppen bei dialysepflichtigen [30] Patienten, Diabetespatienten [75] und Herzinsuffizienzpatienten [6] zeigten, dass eine verminderte aMax mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Allerdings können wir die Kohorten nicht direkt vergleichen, da bei RA-Patienten auch entzündliche Faktoren und Immunsuppression eine Rolle spielen. Außerdem erhalten RA-Patienten regelmäßige ärztliche Kontrollen alle drei Monate, wodurch entstehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Einflussfaktoren auf die DVA wie z.B. Bluthochdruck und Diabetes schnell erkannt und behandelt werden können

6.2 Limitationen

Die Studie weist ebenfalls Limitationen auf, die zu berücksichtigungen gilt, um die Zusammenhänge zwischen Inflammatorischen Erkrankungen und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zu verstehen. Die Anzahl an Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, ist relativ gering. Um genauere Aussagen zu treffen, wäre es von Vorteil, größere Kohorten mit verschiedenen Erkrankungsaktivitäten zu untersuchen

Dies ist jedoch schwierig, vor allem Therapie naive Patienten einzuschließen, da viele Patienten bereits vorbehandelt sind und eine gute Einstellung aufweisen. In der vorliegenden Studie war es ein großes Problem, dass nur 10 Patienten mit mäßiger

oder hoher Erkrankungsaktivität vorlagen, was es schwierig machte, Aussagen zu treffen. In der Studie wurde keine Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und Veränderungen der Mikrozirkulation gefunden. Dies könnte eher darauf hinweisen, dass die Veränderungen eventuell reversible sind. Eine weitere wichtige Einschränkung bei der RVA ist, dass die Mitarbeit der Patienten und die Qualität des optischen Mittels von großer Bedeutung sind. Der Zustand der Hornhaut, die Linsenbedingungen, die Vorhandensein von Katarakten, Glaskörpertrübungen oder zu engen Pupillen können die Qualität der Untersuchung beeinträchtigen. Zudem gibt es nur wenige vergleichbare Studien, insbesondere für die DVA.

Abbildungsverzeichnis

3.1	Ziel der Ariad-Ne Studie	14
4.1	Das SRVA-Gerät auf der linken Seite und das DVA-Gerät auf der rechten Seite verbunden mit einem Computer	17
4.2	Fundus Aufnahme mit dem SRVA-Gerät. x: radius der Papille	18
4.3	Übersicht der SRVA: Berechnung der CRVE, CRAE und AVR	18
4.4	Gefäßdilatation "Reaktion auf Flickerlicht"	19
4.5	Dieses Diagramm zeigt den Durchmesser der Gefäße in Maßeinheiten (MU) über die Zeit in Sekunden (350s). Das Diagramm umfasst eine Baseline, die erste Flicker-Phase (je 20s), dann eine Ruhephase (je 80s), dann die zweite Flicker-Phase, gefolgt von der zweiten Ruhephase und schließlich der dritten Flicker-Phase, bevor eine letzte Ruhephase eintritt.	20
4.6	Zeiss Funduskamera FF 450 CCD Sensor Provokation System mit Flickerlicht	21
5.1	Boxplot mit Vergleich aMax (%) bei RA-Gruppe (n= 43) vs. gesunden Probanden (n= 43)	29
5.2	Boxplot mit Vergleich CRVE bei RA-Gruppe (n= 44) vs. gesunden Probanden (n= 44)	34
5.3	Boxplot mit Vergleich AVR bei RA-Gruppe (n= 44) vs. gesunden Probanden (n= 44)	35

Tabellenverzeichnis

5.1	Krankheitsaktivität der DVA-Gruppe	25
5.2	Blutdruckwerte während der Untersuchung DVA-Gruppe	26
5.3	Medikamente der DVA-Gruppe (n= 43)	27
5.4	Demografie des DVA-Patientenkollektivs und der gesunden Probanden .	28
5.5	Ergebnisse DVA RA vs. Gesund	29
5.6	Krankheitsaktivität der SRVA-Gruppe	31
5.7	Blutdruckwerte während der Untersuchung SRVA-Gruppe	32
5.8	Demografie des SRVA-Patientenkollektivs und der gesunden Probanden	33
5.9	Ergebnisse SRVA RA vs. Gesund	35
5.10	Spearman Korrelation DVA und Erkrankungsdauer und -aktivität	36
5.11	Spearman Korrelation DVA und Erkrankungsdauer und -aktivität (Pati- enten in Remission und geringe Krankheitsaktivität)	37
5.12	Spearman Korrelation DVA und Erkrankungsdauer und -aktivität (Pati- enten mit moderater oder aktiver Erkrankung)	37
5.13	Spearman Korrelation SRVA und Erkrankungsdauer und -aktivität	38
5.14	Spearman Korrelation SRVA und Erkrankungsdauer und -aktivität (Pati- enten in Remission und geringe Krankheitsaktivität)	38
5.15	Spearman Korrelation SRVA und Erkrankungsdauer und -aktivität (Pati- enten mit moderater oder aktiver Erkrankung)	39

Akronyme

A. Arterie. 7

aMax Die maximal erreichte Dilatation der Arterie%. 22

AVR arteriolar-to-venular ratio. 10, 16, 18, 46

BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit. 5

CCD charge-coupled device. 17

CRAE Central retinal arteriolar equivalent (Arteriellcs Zentraläquivalent). 9, 16, 18, 46

CRP C-reaktives Protein. 5

CRVE Central retinal venular equivalent (Venöses Zentraläquivalent). 16, 18, 46

DAS-28 Disease Activity Score-28. 5

DM Diabetes Mellitus. 9

DVA Dynamische Gefäßanalyse. 10, 16, 42

EULAR European League Against Rheumatism. 15

IL Interleukine. 5

IQA Interquartilsabstand. 23

mm millimeter. 31

N. Nervus. 7

NO Stickstoffmonoxid. 8

RA Rheumatoider Arthritis. iv, 3, 13

RVA Retinale Gefäßanalyse. iv, 9, 13, 16

TNF Tumornekrosefaktor. 5

u.a. unter anderem. 8

v.a. vor allem. 8

vMax die maximal erreichte Dilatation der Vene %. 22

z.B. zum Beispiel. 8

Literatur

- [1] Y. Alamanos, P. V. Voulgari und A. A. Drosos. „Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review“. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. Bd. 36. 3. Elsevier. 2006, S. 182–188.
- [2] D. Aletaha und J. Smolen. „The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis“. In: *Clinical and experimental rheumatology* 23.5 (2005), S100.
- [3] P. Anyfanti, A. Triantafyllou, E. Gkaliagkousi, N. Koletsos, G. Athanasopoulos, X. Zabulis, V. Galanopoulou, S. Aslanidis und S. Douma. „Retinal vessel morphology in rheumatoid arthritis: Association with systemic inflammation, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular risk“. In: *Microcirculation* 24.8 (2017), e12417.
- [4] N. Aşıkgarip, E. Temel, L. Hızmalı, K. Örnek und F. M. Sezgin. „Retinal vessel diameter changes in COVID-19 infected patients“. In: *Ocular immunology and inflammation* 29.4 (2021), S. 645–651.
- [5] H. Babaoğlu, A. Baytaroglu, M. Torğutalp, A. Erden, S. Kadayifcilar und U. Kalyoncu. „Abnormal retinal microvasculature found in active rheumatoid arthritis: a different perspective of microvascular health“. In: *Turkish Journal of Medical Sciences* 49.1 (2019), S. 20–26.
- [6] J. Barthelmes, M. P. Nägele, S. Cantatore, E. Novruzov, V. Ludovici, A. von Eckardstein, M. Frank, F. Ruschitzka, I. Sudano und A. J. Flammer. „Retinal microvascular dysfunction in patients with coronary artery disease with and without heart failure: a continuum?“ In: *European journal of heart failure* 21.8 (2019), S. 988–997.
- [7] B. Barton und J. Peat. *Medical statistics: A guide to SPSS, data analysis and critical appraisal*. John Wiley & Sons, 2014.
- [8] M. Baumann, S. Schwarz, K. Kotliar, M. Von Eynatten, A. S. Trucksaess, K. Burkhardt, J. Lutz, U. Heemann und I. Lanzl. „Non-diabetic chronic kidney disease influences retinal microvasculature“. In: *Kidney and Blood Pressure Research* 32.6 (2009), S. 428–433.
- [9] F. Behar-Cohen, E. Gelizé, L. Jonet und P. Lassiaz. „Anatomie de la rétine“. In: *médecine/sciences* 36.6-7 (2020), S. 594–599.
- [10] J. E. Belizário, C. C. Fontes-Oliveira, J. P. Borges, J. A. Kashiabara und E. Vannier. „Skeletal muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL-6“. In: *Springerplus* 5.1 (2016), S. 1–15.

- [11] R. Bordy, P. Totoson, C. Prati, C. Marie, D. Wendling und C. Demougeot. „Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis“. In: *Nature Reviews Rheumatology* 14.7 (2018), S. 404–420.
- [12] L. V. Borovikova, S. Ivanova, M. Zhang, H. Yang, G. I. Botchkina, L. R. Watkins, H. Wang, N. Abumrad, J. W. Eaton und K. J. Tracey. „Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin“. In: *Nature* 405.6785 (2000), S. 458–462.
- [13] R. Brandes, F. Lang und R. F. Schmidt. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Springer-Verlag, 2019.
- [14] L. Carpenter, S. Norton, E. Nikiphorou, P. Kiely, D. A. Walsh, J. Dixey und A. Young. „Validation of methods for converting the original Disease Activity Score (DAS) to the DAS28“. In: *Rheumatology international* 38.12 (2018), S. 2297–2305.
- [15] K. Chang, S. M. Yang, S. H. Kim, K. H. Han, S. J. Park und J. I. Shin. „Smoking and rheumatoid arthritis“. In: *International journal of molecular sciences* 15.12 (2014), S. 22279–22295.
- [16] A. R. Cyr, L. V. Huckaby, S. S. Shiva und B. S. Zuckerbraun. „Nitric oxide and endothelial dysfunction“. In: *Critical care clinics* 36.2 (2020), S. 307–321.
- [17] V. Daien, I. Carriere, R. Kawasaki, J.-P. Cristol, M. Villain, P. Fesler, K. Ritchie und C. Delcourt. „Retinal vascular caliber is associated with cardiovascular biomarkers of oxidative stress and inflammation: the POLA study“. In: *PloS one* 8.7 (2013), e71089.
- [18] F. J. De Jong, M. K. Ikram, J. C. Witteman, A. Hofman, P. T. De Jong und M. M. Breteler. „Retinal vessel diameters and the role of inflammation in cerebrovascular disease“. In: *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 61.5 (2007), S. 491–495.
- [19] C. Delaey und J. Van de Voorde. „Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation“. In: *Ophthalmic research* 32.6 (2000), S. 249–256.
- [20] D. Di Giuseppe, A. Discacciati, N. Orsini und A. Wolk. „Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis“. In: *Arthritis research & therapy* 16.2 (2014), S. 1–7.
- [21] D. Di Giuseppe, A. Wallin, M. Bottai, J. Askling und A. Wolk. „Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women“. In: *Annals of the rheumatic diseases* 73.11 (2014), S. 1949–1953.
- [22] B. England, G. Thiele, D. Anderson und T. Mikuls. *Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications*. BMJ 361: k1036. 2018.
- [23] C. Fiehn, J. Holle, C. Iking-Konert, J. Leipe, C. Weseloh, M. Frerix, R. Alten, F. Behrens, C. Baerwald, J. Braun u. a. *S2e-Leitlinie Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten*. Springer Medizin, 2018.

- [24] F. A. Figus, M. Piga, I. Azzolin, R. McConnell und A. Iagnocco. „Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities“. In: *Autoimmunity reviews* 20.4 (2021), S. 102776.
- [25] G. E. Fragoulis, I. Panayotidis und E. Nikiphorou. „Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and mechanistic links: from pathophysiology to treatment“. In: *Current Vascular Pharmacology* 18.5 (2020), S. 431–446.
- [26] S. Frost, C. Gregory, L. Robinson, S. Yu, D. Xiao, M. Mehdizadeh, S. Burnham, C. Dehghani, J. Vignarajan, Y. Kanagasingam u. a. „Effect of pupil dilation with tropicamide on retinal vascular caliber“. In: *Ophthalmic Epidemiology* 26.6 (2019), S. 400–407.
- [27] G. Garhofer, T. Bek, A. G. Boehm, D. Gherghel, J. Grunwald, P. Jeppesen, H. Kergoat, K. Kotliar, I. Lanzl, J. V. Lovasik u. a. „Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research“. In: *Acta ophthalmologica* 88.7 (2010), S. 717–722.
- [28] C. Gaujoux-Viala, G. Mouterde, A. Baillet, P. Claudepierre, B. Fautrel, X. Le Loët und J.-F. Maillefert. „Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI“. In: *Joint bone spine* 79.2 (2012), S. 149–155.
- [29] R. Günthner, H. Hanssen, C. Hauser, S. Angermann, G. Lorenz, S. Kemmner, J. Matschkal, M. C. Braunisch, C. Küchle, L. Renders u. a. „Impaired retinal vessel dilation predicts mortality in end-stage renal disease“. In: *Circulation research* 124.12 (2019), S. 1796–1807.
- [30] R. Günthner, L. Streese, S. Angermann, G. Lorenz, M. C. Braunisch, J. Matschkal, R. Hausinger, D. Stadler, B. Haller, U. Heemann u. a. „Mortality prediction of retinal vessel diameters and function in a long-term follow-up of haemodialysis patients“. In: *Cardiovascular Research* (2022).
- [31] S. Hänsel, G. Lässig, F. Pistrosch und J. Passauer. „Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity“. In: *Atherosclerosis* 170.1 (2003), S. 177–180.
- [32] H. Hanssen, L. Streese und W. Vilser. „Retinal vessel diameters and function in cardiovascular risk and disease“. In: *Progress in retinal and eye research* (2022), S. 101095.
- [33] M. K. Ikram, F. J. de Jong, J. R. Vingerling, J. C. Witteman, A. Hofman, M. M. Breteler und P. T. de Jong. „Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study“. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 45.7 (2004), S. 2129–2134.
- [34] M. K. Ikram, J. C. Witteman, J. R. Vingerling, M. M. Breteler, A. Hofman und P. T. de Jong. „Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study“. In: *hypertension* 47.2 (2006), S. 189–194.

- [35] A. Invernizzi, M. Schiuma, S. Parrulli, A. Torre, F. Zicarelli, V. Colombo, S. Marini, E. Villella, A. Bertoni, S. Antinori u. a. „Retinal vessels modifications in acute and post-COVID-19“. In: *Scientific reports* 11.1 (2021), S. 1–9.
- [36] S. Jain, R. Khera, V. F. Corrales–Medina, R. R. Townsend und J. A. Chirinos. „Inflammation and arterial stiffness in humans“. In: *Atherosclerosis* 237.2 (2014), S. 381–390.
- [37] F. Khan, B. Galarraga und J. J. Belch. „The role of endothelial function and its assessment in rheumatoid arthritis“. In: *Nature Reviews Rheumatology* 6.5 (2010), S. 253–261.
- [38] A. Kifley, J. J. Wang, S. Cugati, T. Y. Wong und P. Mitchell. „Retinal vascular caliber, diabetes, and retinopathy“. In: *American journal of ophthalmology* 143.6 (2007), S. 1024–1026.
- [39] R. Klein, B. E. Klein, M. D. Knudtson, T. Y. Wong und M. Y. Tsai. „Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber?: The Beaver Dam Eye Study“. In: *Archives of ophthalmology* 124.1 (2006), S. 87–94.
- [40] R. Klein, C. E. Myers, M. D. Knudtson, K. E. Lee, R. Gangnon, T. Y. Wong und B. E. Klein. „Relationship of blood pressure and other factors to serial retinal arteriolar diameter measurements over time: the Beaver Dam Eye Study“. In: *Archives of ophthalmology* 130.8 (2012), S. 1019–1027.
- [41] J. Kolodjaschna, F. Berisha, S. Lung, G. Schaller, E. Polska, B. Jilma, M. Wolzt und L. Schmetterer. „LPS-induced microvascular leukocytosis can be assessed by blue-field entoptic phenomenon“. In: *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 287.2 (2004), H691–H694.
- [42] F. Koopman, M. Tang, J. Vermeij, M. De Hair, I. Choi, M. Vervoordeldonk, D. Gerlag, J. Karamaker und P. Tak. „Autonomic dysfunction precedes development of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study“. In: *EBioMedicine* 6 (2016), S. 231–237.
- [43] K. Kotliar, C. Hauser, M. Ortner, C. Muggenthaler, J. Diehl-Schmid, S. Angermann, A. Hapfelmeier, C. Schmaderer und T. Grimmer. „Altered neurovascular coupling as measured by optical imaging: a biomarker for Alzheimer’s disease“. In: *Scientific Reports* 7.1 (2017), S. 12906.
- [44] K. Kotliar und I. Lanzl. „Vascular Biomarkers in Retinal Vessel Analysis“. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 235.12 (2018), S. 1352–1359.
- [45] K. E. Kotliar, I. M. Lanzl, A. Schmidt-Trucksäss, D. Sitnikova, M. Ali, K. Blume, M. Halle und H. Hanssen. „Dynamic retinal vessel response to flicker in obesity: A methodological approach“. In: *Microvascular research* 81.1 (2011), S. 123–128.
- [46] K. Krüger und H. Nüßlein. „Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei rheumatoider Arthritis“. In: *rheuma plus* 18.5 (2019), S. 171–177.

- [47] M. Lasta, B. Pemp, D. Schmidl, A. Boltz, S. Kaya, S. Palkovits, R. Werkmeister, K. Howorka, A. Popa-Cherecheanu, G. Garhöfer u. a. „Neurovascular dysfunction precedes neural dysfunction in the retina of patients with type 1 diabetes“. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 54.1 (2013), S. 842–847.
- [48] W. Li, M. T. Schram, T. T. Berendschot, C. A. Webers, A. A. Kroon, C. J. van der Kallen, R. Henry, N. C. Schaper, F. Huang, B. Dashtbozorg u. a. „Type 2 diabetes and HbA1c are independently associated with wider retinal arterioles: the Maastricht study“. In: *Diabetologia* 63.7 (2020), S. 1408–1417.
- [49] P. Libby und S. Kobold. „Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases—expanding the concept of cardio-oncology“. In: *Cardiovascular research* 115.5 (2019), S. 824–829.
- [50] G. Liew und J. J. Wang. „Retinal vascular signs: a window to the heart?“ In: *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 64.6 (2011), S. 515–521.
- [51] G. Liew, J. J. Wang, P. Mitchell und T. Y. Wong. „Retinal vascular imaging: a new tool in microvascular disease research“. In: *Circulation: Cardiovascular Imaging* 1.2 (2008), S. 156–161.
- [52] T. C. Litzinger und K. Del Rio-Tsonis. „Eye anatomy“. In: *Encyclopedia of life science* (2002).
- [53] M. Liu, C. Lovern, K. Lycett, M. He, M. Wake, T. Y. Wong und D. P. Burgner. „The association between markers of inflammation and retinal microvascular parameters: A systematic review and meta-analysis“. In: *Atherosclerosis* 336 (2021), S. 12–22.
- [54] A. Mandecka, J. Dawczynski, W. Vilser, M. Blum, N. Müller, C. Kloos, G. Wolf und U. A. Müller. „Abnormal retinal autoregulation is detected by provoked stimulation with flicker light in well-controlled patients with type 1 diabetes without retinopathy“. In: *diabetes research and clinical practice* 86.1 (2009), S. 51–55.
- [55] G. Michelson, A. Patzelt und J. Harazny. „Flickering light increases retinal blood flow“. In: *Retina* 22.3 (2002), S. 336–343.
- [56] E. Nagel, W. Vilser und I. Lanzl. „Age, blood pressure, and vessel diameter as factors influencing the arterial retinal flicker response“. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 45.5 (2004), S. 1486–1492.
- [57] G. Nagy, A. Koncz, T. Telarico, D. Fernandez, B. Érsek, E. Buzás und A. Perl. „Central role of nitric oxide in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and sysemic lupus erythematosus“. In: *Arthritis research & therapy* 12.3 (2010), S. 1–6.
- [58] E. Neumann, K. Frommer, M. Diller und U. Müller-Ladner. „Rheumatoide arthritis“. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 77.9 (2018), S. 769–775.
- [59] T. T. Nguyen, R. Kawasaki, J. J. Wang, A. J. Kreis, J. Shaw, W. Vilser und T. Y. Wong. „Flicker light-induced retinal vasodilation in diabetes and diabetic retinopathy“. In: *Diabetes care* 32.11 (2009), S. 2075–2080.

- [60] M. M. Nielen, D. van Schaardenburg, H. W. Reesink, R. J. Van de Stadt, I. E. van der Horst-Bruinsma, M. H. de Koning, M. R. Habibuw, J. P. Vandenbroucke und B. A. Dijkmans. „Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors“. In: *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 50.2 (2004), S. 380–386.
- [61] A. M. Nuyt. „Mechanisms underlying developmental programming of elevated blood pressure and vascular dysfunction: evidence from human studies and experimental animal models“. In: *Clinical Science* 114.1 (2008), S. 1–17.
- [62] H.-H. Peter, W. J. Pichler und U. Müller-Ladner. *Klinische Immunologie*. Elsevier Health Sciences, 2012.
- [63] K. A. Ponto, D. J. Werner, L. Wiedemer, D. Laubert-Reh, A. K. Schuster, S. Nickels, R. Höhn, A. Schulz, H. Binder, M. Beutel u. a. „Retinal vessel metrics: normative data and their use in systemic hypertension: results from the Gutenberg Health Study“. In: *Journal of hypertension* 35.8 (2017), S. 1635–1645.
- [64] R. Puchner. *Rheumatologie aus der Praxis: Entzündliche Gelenkerkrankungen–mit Fallbeispielen*. Springer-Verlag, 2017.
- [65] P. M. Ridker. *Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease*. 2014.
- [66] A. J. Rindfleisch und D. Muller. „Diagnosis and management of rheumatoid arthritis“. In: *American family physician* 72.6 (2005), S. 1037–1047.
- [67] C. E. Riva, E. Logean und B. Falsini. „Visually evoked hemodynamical response and assessment of neurovascular coupling in the optic nerve and retina“. In: *Progress in retinal and eye research* 24.2 (2005), S. 183–215.
- [68] M. Rosas-Ballina, P. S. Olofsson, M. Ochani, S. I. Valdés-Ferrer, Y. A. Levine, C. Reardon, M. W. Tusche, V. A. Pavlov, U. Andersson, S. Chavan u. a. „Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit“. In: *Science* 334.6052 (2011), S. 98–101.
- [69] S. W. Scally, S.-C. Law, Y. T. Ting, J. Van Heemst, J. Sokolove, A. J. Deutsch, E. B. Clemens, A. K. Moustakas, G. K. Papadopoulos, D. Van Der Woude u. a. „Molecular basis for increased susceptibility of Indigenous North Americans to seropositive rheumatoid arthritis“. In: *Annals of the rheumatic diseases* 76.11 (2017), S. 1915–1923.
- [70] B.-U. Seifert und W. Vilser. „RETINAL VESSEL ANALYZER (RVA) - DESIGN AND FUNCTION“. In: *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* 47.s1b (1Jan. 2002), S. 678–681. DOI: <https://doi.org/10.1515/bmte.2002.47.s1b.678>. URL: <https://www.degruyter.com/view/journals/bmte/47/s1b/article-p678.xml>.
- [71] S. Sierakowski und M. Cutolo. „Morning symptoms in rheumatoid arthritis: a defining characteristic and marker of active disease“. In: *Scandinavian Journal of Rheumatology* 40.sup125 (2011), S. 1–5.

- [72] W. Smith, J. J. Wang, T. Y. Wong, E. Rochtchina, R. Klein, S. R. Leeder und P. Mitchell. „Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study“. In: *Hypertension* 44.4 (2004), S. 442–447.
- [73] J. S. Smolen, D. Aletaha und I. B. McInnes. „Rheumatoid arthritis“. In: *The Lancet* 388.10055 (2016), S. 2023–2038. ISSN: 0140-6736. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616301738>.
- [74] J. Smolen, F. Breedveld, M. Schiff, J. Kalden, P. Emery, G. Eberl, P. Van Riel und P. Tugwell. „A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice“. In: *Rheumatology* 42.2 (2003), S. 244–257.
- [75] B. M. Sörensen, A. J. Houben, T. T. Berendschot, J. S. Schouten, A. A. Kroon, C. J. van der Kallen, R. M. Henry, A. Koster, S. J. Sep, P. C. Dagnelie u. a. „Prediabetes and type 2 diabetes are associated with generalized microvascular dysfunction: the Maastricht Study“. In: *Circulation* 134.18 (2016), S. 1339–1352.
- [76] E.-J. Speckmann, J. Hescheler und R. Köhling. *Physiologie: Das Lehrbuch*. Elsevier Health Sciences, 2019.
- [77] I. Statistics. „IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp“. In: *Google Search* (2021).
- [78] L. Streese, G. Lona, J. Wagner, R. Knaier, A. Burri, G. Nève, D. Infanger, W. Vilser, A. Schmidt-Trucksäss und H. Hanssen. „Normative data and standard operating procedures for static and dynamic retinal vessel analysis as biomarker for cardiovascular risk“. In: *Scientific reports* 11.1 (2021), S. 1–12.
- [79] K. Tamai, A. Matsubara, K. Tomida, Y. Matsuda, H. Morita, D. Armstrong und Y. Ogura. „Lipid hydroperoxide stimulates leukocyte–endothelium interaction in the retinal microcirculation“. In: *Experimental eye research* 75.1 (2002), S. 69–75.
- [80] E. M. Tan und J. S. Smolen. „Historical observations contributing insights on etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and role of rheumatoid factor“. In: *Journal of experimental medicine* 213.10 (2016), S. 1937–1950.
- [81] E. Tedeschi-Reiner, M. Strozzi, B. Skoric und Z. Reiner. „Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease“. In: *The American journal of cardiology* 96.8 (2005), S. 1107–1109.
- [82] K. Tishkowski und V. Gupta. „Erythrocyte sedimentation rate“. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, 2022.
- [83] P. Totson, K. Maguin-Gaté, M. Nappey, D. Wendling und C. Demougeot. „Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: mechanistic insights and correlation with circulating markers of systemic inflammation“. In: *PloS one* 11.1 (2016), e0146744.

- [84] M. L. Valle, J. Dworshak, A. Sharma, A. S. Ibrahim, M. Al-Shabrawey und S. Sharma. „Inhibition of interleukin-6 trans-signaling prevents inflammation and endothelial barrier disruption in retinal endothelial cells“. In: *Experimental eye research* 178 (2019), S. 27–36.
- [85] J. Villar und J. M. Belizan. „The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome.“ In: *Obstetrical & gynecological survey* 37.8 (1982), S. 499–506.
- [86] W. Vilser, E. Nagel und I. Lanzl. „Retinal vessel analysis-new possibilities“. In: (2002).
- [87] J. J. Wang, G. Liew, T. Y. Wong, W. Smith, R. Klein, S. Leeder und P. Mitchell. „Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death“. In: *Heart* 92.11 (2006), S. 1583–1587.
- [88] L. Wang, T. Y. Wong, A. R. Sharrett, R. Klein, A. R. Folsom und M. Jerosch-Herold. „Relationship between retinal arteriolar narrowing and myocardial perfusion: multi-ethnic study of atherosclerosis“. In: *Hypertension* 51.1 (2008), S. 119–126.
- [89] J. Waschke, T. M. Böckers und F. Paulsen. *Anatomie: das Lehrbuch: Sobotta*. Elsevier, Urban & Fischer, 2015.
- [90] U. Welsch und W. Kummer. *Histologie. Das Lehrbuch*. Elsevier (Urban& Fischer), 2018.
- [91] S. Werfel, R. Günthner, A. Hapfelmeier, H. Hanssen, K. Kotliar, U. Heemann und C. Schmaderer. „Identification of cardiovascular high-risk groups from dynamic retinal vessel signals using untargeted machine learning“. In: *Cardiovascular research* 118.2 (2022), S. 612–621.
- [92] T. Y. Wong, R. Klein, A. R. Sharrett, B. B. Duncan, D. J. Couper, B. E. Klein, L. D. Hubbard, F. J. Nieto und A. R. in Communities Study. „Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension“. In: *Annals of internal medicine* 140.4 (2004), S. 248–255.
- [93] H. Yatsuya, A. R. Folsom, T. Y. Wong, R. Klein, B. E. Klein und A. R. Sharrett. „Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study“. In: *Stroke* 41.7 (2010), S. 1349–1355.
- [94] C. Yim-Lui Cheung, T. Y. Wong, E. L. Lamoureux, C. Sabanayagam, J. Li, J. Lee und E. S. Tai. „C-reactive protein and retinal microvascular caliber in a multiethnic asian population“. In: *American journal of epidemiology* 171.2 (2010), S. 206–213.