

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums
des Saarlandes, Fachbereich klinische Medizin, Homburg/Saar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Tilgen)
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Untersuchungen zur Häufigkeit von Farbsehstörungen bei Patienten mit
Autoimmunerkrankungen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2008

vorgelegt von: Nora Szabó
geboren am: 12.04.1981
in: Heidelberg

Meinen Eltern und Großeltern in Dankbarkeit gewidmet.

1	Zusammenfassung.....	3
1.1	Zusammenfassung.....	3
1.2	Summary	5
2	Einleitung	7
2.1	Autoimmunerkrankungen und Fragestellung.....	7
2.1.1	Allgemeines über Autoimmunerkrankungen	7
2.1.2	Autoimmunerkrankungen und das menschliche Auge.....	7
2.1.3	Fragestellung	8
2.2	Immunologische Grundlagen von Autoimmunerkrankungen und deren Klinik.....	8
2.2.1	Lymphozyten.....	9
2.2.2	Antigenerkennung und Lymphozytenaktivierung.....	9
2.2.3	Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	11
2.2.4	Dermatomyositis	13
2.2.5	Progressive systemische Sklerodermie (PSS).....	14
2.2.6	Vitiligo	17
2.2.7	Bullöses Pemphigoid.....	18
2.2.8	Pemphigus vulgaris	20
2.2.9	Alopecia areata.....	21
2.2.10	Autoimmun-Vaskulitiden.....	22
2.2.11	Sjögren-Syndrom	25
2.2.12	Sharp-Syndrom (Mixed Connective Tissue Disease)	26
2.2.13	Chronische Polyarthritits (Rheumatoide Arthritis)	27
2.2.14	Ancylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew, SPA).....	28
2.3	Farbsehvermögen und Farbsehstörungen.....	30
2.3.1	Farbsehvermögen	30
2.3.2	Farbsehstörungen	33
2.4	Visuelle Symptome bei Autoimmunerkrankungen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen	38

3	Material und Methodik.....	40
3.1	Der Farnsworth-Munsell Panel D-15-Test:.....	40
3.2	Beschreibung von Test und Testdurchführung	43
3.3	Statistische Methoden	44
3.4	Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv	45
4	Ergebnisse	47
4.1	Häufigkeiten	48
4.2	Ergebnisse Kreuztabellen.....	49
4.2.1	Kreuztabelle in Bezug auf Schweregrad und Vorliegen einer Autoimmunerkrankung:	49
4.2.2	Kreuztabelle aller Probanden (n=200) in Bezug auf Schweregrad und Geschlecht	50
4.2.3	Kreuztabelle in Bezug auf Schweregrad und Alter aller Probanden (n=200).....	51
4.2.4	Kreuztabelle Schweregrad/Diagnose	52
4.2.5	Ergebnisse Kreuztabellen in Bezug auf Schweregrad und Diabetes/Hypertonus oder Katarakt	53
4.3	Nichtparametrische Tests	53
4.3.1	Mann-Whitney-Test Schweregrad/Geschlecht (alle Probanden):.....	53
4.4	Nichtparametrische Korrelationen	53
4.5	Logistische Regression.....	53
5	Diskussion	55
6	Literaturverzeichnis.....	60
7	Danksagung.....	74
8	Lebenslauf	75
9	Anhang	76

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Im Rahmen von Autoimmunerkrankungen der Haut oder anderer Organsysteme kann es auf Grund von T-Zell-vermittelten Entzündungsreaktionen zu Schäden im Bereich der für das Farbsehvermögen verantwortlichen Strukturen des visuellen Systems kommen. Bei Patienten mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise einem systemischen Lupus erythematoses konnten Antikörper gegen retinale Strukturen nachgewiesen werden. Über die Inzidenz von Farbsehstörungen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen gibt es jedoch keine konkreten Angaben. Eine Verschlechterung des Farbsehvermögens macht sich meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium bemerkbar. Außerdem stehen oft andere, der Autoimmunerkrankung zugrunde liegenden Symptome im Vordergrund, weshalb Farbsehstörungen erst spät diagnostiziert werden. Die vorliegende Arbeit ermittelt die Häufigkeit von Farbsehstörungen in einem Kollektiv von Patienten mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen (n=100) im Vergleich zu einer nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollgruppe (n=100). Als Testinstrument wurde der Farnsworth Panel D-15 Test verwendet.

In dieser klinischen Studie wurden 100 Patienten mit folgenden Erkrankungen untersucht: Chronische Polyarthritits (n=52), bullöses Pemphigoid (n=9), systemischer Lupus erythematoses (n=7), Dermatomyositis (n=6), ANCA-assoziierte Vaskulitis (n=6), progressive systemische Sklerodermie (n=5), ankylosierende Spondylitis (n=4), Sjögren-Syndrom (n=3), Vitiligo (n=2), Sharp-Syndrom (n=2), Pemphigus vulgaris (n=2), Alopecia areata (n=1) und Dermatomyositis-Sklerodermie-Overlap-Syndrom (n=1).

In der Untersuchung mit dem Farnsworth Panel D 15-Farblegetest wiesen in der Patientengruppe 5% Hinweise auf eine Farbsehstörung, 25% isolierte Tritanfehler, 1% eine isolierte Tritanfarbsehstörung und 3% eine kombinierte Farbsehstörung auf. In der Kontrollgruppe zeigten 5% Hinweise auf eine Farbsehstörung, 18% isolierte Tritanfehler, 3% eine isolierte Tritanfarbsehstörung und 1% eine kombinierte Farbsehstörung. Insgesamt wiesen 34% der Patienten und 27% der Kontrollen auffällige Ergebnisse im Farbsehtest auf. Der Korrelationskoeffizient für den Schweregrad und das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung war positiv, erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant ($p=0,2$) mit einer Odds ratio von 1,51. Männer schnitten unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit signifikant schlechter ab ($p=0,028$), Probanden über 75 Jahre ebenfalls ($p=0,01$).

Zusammenfassend ließ sich im Rahmen dieser Screeningstudie kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Vorhandenseins von Farbsehstörungen und deren Schweregrad zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ausmachen. Dies lässt sich möglicherweise auf die geringe Probandenzahl und die Vielzahl der vorliegenden Erkrankungen zurückführen. Für zukünftige Studien müsste man sich auf einige wenige Erkrankungen beschränken und ein deutlich größeres Kollektiv untersuchen.

1.2 Summary

Patients who suffer from autoimmune diseases of the skin or other organ systems can suffer damage in the area of the structures responsible for colour perception in the visual system. In patients with various autoimmune diseases, e.g. systemic lupus erythematosus, antibodies against retinal structures could be detected. Nevertheless, there are no concrete data relating to the frequency of colour perception deficiencies in patients with an autoimmune deficiency. In most cases, degradation of colour perception can only be observed in the advanced stages of the illness. Additionally, other symptoms of the autoimmune disease are more prominent; as a result, the deficiency in colour perception is diagnosed at a late stage. This thesis ascertains the frequency of colour perception deficiency in a sample of patients with various autoimmune diseases (n=100) compared to a control sample of healthy participants (n=100). Each member of the patient group was matched to a member of the control group according to age and gender. The results were obtained using the Farnsworth Panel D-15 Test.

In this clinical study, 100 patients with the following illnesses were tested: chronic polyarthritis (n=52), bullous pemphigoid (n=9), systemic lupus erythematosus (n=7), dermatomyositis (n=6), ANCA-associated vasculitis (n=6), progressive systemic sclerosis (n=5), ankylosing spondylitis (n=4), Sjögren's syndrome (n=3), vitiligo (n=2), Sharp's syndrome (n=2), pemphigus vulgaris (n=2), alopecia areata (n=1) and scleroderma-dermatomyositis overlap syndrome (n=1).

Of the group of patients 5% displayed signs of colour perception deficiency, 25% displayed signs of an isolated tritan deficiency, 1% displayed signs of an isolated tritan colour perception deficiency and 3% displayed signs of a combined colour perception deficiency. In total, 34% of the patients and 27% of the healthy control group returned conspicuous results. The correlation coefficient between severity of colour perception deficiency and presence of an autoimmune disease was positive but statistically insignificant ($p=0.2$) with an odds ratio of 1.51. Whether they belonged to the group of patients or healthy participants, men performed significantly worse than women ($p=0.028$), as did all participants over 75 years of age ($p=0.01$).

In summary, this pilot study found no statistically significant difference between the group of patients with autoimmune diseases and the control group as far as the presence of blue colour perception deficiencies and the level of severity of such deficiencies was concerned.

It is possible that this is a result of the small number of participants and the diversity of their illnesses. Future studies should limit participants to those with a narrower range of diseases and significantly increase the size of the sample.

2 Einleitung

2.1 Autoimmunerkrankungen und Fragestellung

2.1.1 Allgemeines über Autoimmunerkrankungen

Autoimmunerkrankungen sind Krankheiten, deren Ursache eine überschießende Reaktion des Immunsystems gegen körpereigenes Gewebe ist. Irrtümlicherweise erkennt das Immunsystem körpereigenes Gewebe als zu bekämpfenden Fremdkörper. Dadurch kommt es zu schweren Entzündungsreaktionen, die zu Schäden an den betroffenen Organen führen. Normalerweise ist der menschliche Organismus dazu befähigt, körperfremd und körpereigen zu unterscheiden. Autoimmunreaktionen sind durch das Auftreten von autoreaktiven Zellen gekennzeichnet. Im gesunden Zustand der Selbsttoleranz, sind zwar autoreaktive Zellklone beim Menschen vorhanden, werden aber nicht aktiv. Liegt eine Autoimmunerkrankung vor, wird durch verschiedene Mechanismen eine Aktivierung dieser autoreaktiven Zellen ermöglicht. Die Autoimmunreaktion kann sich auf ein bestimmtes Organ beschränken oder den ganzen Körper (mehrere Organe und das Gefäßsystem) betreffen.

Mischformen mehrerer Autoimmunerkrankungen sind häufig (FRIDKIS-HARELI M 2008, RASHEDI I et al 2007).

2.1.2 Autoimmunerkrankungen und das menschliche Auge

Neben einer Vielzahl von Organen wie beispielsweise der Haut oder den Nieren, kann unter anderem das menschliche Auge mit mehreren seiner Strukturen von einer Autoimmunerkrankung betroffen sein. Häufig wird eine Beteiligung der retinalen Strukturen und des Nervus opticus in Assoziation mit Autoimmunerkrankungen beschrieben (COROI M et al 2007, STAINES DR 2008). Erkrankungen der Retina und der diese umgebenden Strukturen sind wiederum maßgeblich an der Entstehung von erworbenen Farbsehstörungen beteiligt (JAGLE H 2004). Beim Krankheitsbild des systemischen Lupus erythematoses (SLE) zeigt sich häufig eine retinale und neuro-ophthalmologische Manifestation. Ein SLE sollte als Differentialdiagnose bei Störungen im Bereich des retinalen Gefäßsystems und dem für das Sehen zuständigen Teils des ZNS, in Betracht gezogen werden. Entzündliche Läsionen im Bereich des Auges können eine potentiell schwerwiegende Erkrankung außerhalb des Auges vorhersagen (AREVALO JF et al 2002). Bei Patienten mit einem SLE und anderen systemischen Autoimmunerkrankungen wurden Autoantikörper gegen retinale Antigene nachgewiesen (HECKENLIVELY JR et al 2000, MIZENER JB et al 1997). Die

Ablösung des retinalen Pigmentepithels ereignet sich für gewöhnlich in Zusammenhang mit einer Netzhautablösung. In einigen wenigen Fällen wurde dieses Phänomen als eigenständiger Prozess beobachtet. Diese Veränderungen geschehen meist im Verlauf einer systemisch-entzündlichen Erkrankung. Kollagenosen wie ein SLE, eine Dermatomyositis, eine systemische Sklerodermie, ein Sjögren Syndrom oder ein Sharp-Syndrom zählen zu diesem Formenkreis (WOLFENSBERGER TJ et al 2000). Des Weiteren sind erworbene Farbsehstörungen bei Patienten mit systemischen Gefäßerkrankungen wie beispielsweise einer Wegenerschen Granulomatose oft frühe Zeichen einer gestörten Mikrozirkulation und spielen eine Rolle in der Frühdiagnostik (ERB C et al 2006).

2.1.3 Fragestellung

Da es bei Autoimmunerkrankungen der Haut und anderer Organsysteme zu einer Schädigung der für das Farbsehvermögen verantwortlichen Strukturen im Auge kommen kann, könnte die frühzeitige Entdeckung initialer Farbsehstörungen entscheidend für die weitere Prognose der Erkrankung und deren Therapie sein. Da die genaue Inzidenz von Farbsehstörungen bei Autoimmunerkrankungen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen unklar ist, wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit Patienten mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen im Vergleich zu gesunden Probanden mit dem Farnsworth Panel D-15 Test untersucht.

2.2 Immunologische Grundlagen von Autoimmunerkrankungen und deren Klinik

Autoimmunität ist per definitionem die Durchbrechung der Selbsttoleranz, in deren Folge es zu einer Autoimmunerkrankung kommen kann. Autoimmunreaktionen sind gekennzeichnet durch das Auftreten autoreaktiver B-Zellen und zytotoxischer T-Zellen. Im gesunden Zustand der Selbsttoleranz sind zwar autoreaktive Zellklone vorhanden, denen jedoch keine Hilfe durch T-Helferzellen gewährleistet wird, so dass sie nicht aktiv werden können.

Verschiedene Mechanismen ermöglichen dennoch die unerwünschte Aktivierung autoreaktiver T-Zellen:

- Spezielle T-Zellen (Kontrasupressorzellen) unterlaufen die T-Supressorzellen und bewirken eine Aktivierung von T-Helferzellen
- Die Expression eines Autoantigens zusammen mit einem HLA-Antigen auf Monozyten kann zur Aktivierung von T-Helferzellen führen

- Die Änderung eines tolerierten Autoantigens durch Konjugation mit einem bakteriellen Antigen oder einer chemischen Substanz kann die T-Helferzelle aktivieren (molekulares Mimikry)
- Viren können B-Zellen und zytotoxische T-Zellen unter Umgehung der T-Helferzellen aktivieren

(ATASSI MZ et al 2008, RING GH et al 1999, LIANG B et al 2000)

2.2.1 Lymphozyten

Zu den Zellen des Immunsystems gehören unter anderem die Lymphozyten. Diese sind für die Spezifität der Immunantwort zuständig. Es existieren zwei Hauptklassen: die T- (60-80%) und B-Lymphozyten (5-15%). Sie stammen von einer gemeinsamen pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle im Knochenmark ab. In den primären lymphatischen Organen findet die antigenunabhängige Differenzierung zu immunkompetenten T- und B-Lymphozyten statt, in den sekundären lymphatischen Organen die antigenabhängige Differenzierung zu spezifisch sensibilisierten Effektor- und Gedächtniszellen oder Plasmazellen. Aufgrund bestimmter Oberflächenstrukturen (cluster designation Moleküle) lassen sich T- und B-Lymphozyten unterscheiden. Subpopulationen von T-Zellen sind zytotoxische T-Zellen, T-Helferzellen und T-Supressorzellen. B-Zellen tragen Immunglobulinmoleküle als Antigenrezeptoren sowie Fc- (fragment crystalline) und C3- (Komplement) Rezeptoren auf ihrer Membran.

2.2.2 Antigenerkennung und Lymphozytenaktivierung

Die meisten Antigene aktivieren Lymphozyten unter Mithilfe akzessorischer Zellen wie Makrophagen und Langerhans-Zellen. Voraussetzung für die Zusammenarbeit zwischen akzessorischen Zellen und Lymphozyten ist die genetische Identität beider Zellen. Die Zelloberflächen-Erkennungsstrukturen von Antigen-präsentierenden Zellen nennt man HLA-Antigene (human leucocyte antigen). HLA-Antigene werden vom MHC-(major histocompatibility complex) Genkomplex auf Chromosom 6 kodiert und lassen sich in zwei Hauptgruppen unterteilen: die MHC-Klasse I-Antigene (HLA-A, B und C), die auf fast allen kernhaltigen Zellen vorhanden sind und die MHC-Klasse II-Antigene (HLA-D), die vorwiegend auf Immunzellen exprimiert werden. T-Lymphozyten können über ihren Rezeptor nur Antigene erkennen, die an HLA-Moleküle auf der Antigen-präsentierenden Zelle gebunden sind. Freies Antigen aktiviert sie nicht. T-Zellen wandeln sich Antigen-abhängig in zytotoxische-T-Lymphozyten, DTH-Zellen (delayed type hypersensitivity) oder T-Gedächtniszellen um. Ermöglicht wird dies durch Lymphokine (z.B. Interleukin-2), die von

T-Helferzellen sezerniert werden. Eine andere Subpopulation, die T-Supressorzellen, wirken sich hemmend auf die Antikörper-Produktion und T-Zell-Differenzierung aus.

B-Zellen differenzieren sich nach Bindung des Antigens an ihr Oberflächen-Immunglobulin, meist unter Einfluss von Makrophagen und T-Helferzellen zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen oder Gedächtniszellen (BAKER B S 2007, FRIDKIS-HARELI M 2008, GRAY D et al 2007).

2.2.3 Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Definition:

Es handelt sich um eine schubweise verlaufende, chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des Gefäßbindegewebes mit Hautbeteiligung und Beteiligung zahlreicher Organsysteme. Charakteristisch ist der Nachweis von Autoantikörpern gegen Zellkernbestandteile, vor allem gegen native Doppelstrang-DNA und gegen andere Zellkernantigene.

Epidemiologie:

Die Erkrankung kommt weltweit bei allen ethnischen Gruppen vor. Frauen sind 8-10 Mal häufiger betroffen als Männer. Eine familiäre Häufung liegt in 10% der Fälle vor. Das Prädispositionsalter liegt zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr. Die Inzidenz beträgt 1,5-7,5 Erkrankte pro 100 000 Personen im Jahr.

Ätiopathogenese:

In der weißen Bevölkerung mit SLE besteht eine HLA-Klasse II-Assoziation vor allem mit HLA-D3, bei asiatischen Patienten mit HLA-DR1 und HLA-DR2. Die Prävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter und die mögliche Exazerbation in der Schwangerschaft weisen auf die wichtige Rolle von Östrogenen und Prolaktin als Kofaktor in der Pathogenese hin. Für Androgene dagegen wird ein krankheitshemmender Einfluss diskutiert. Ferner wird angenommen, dass die endogene Aktivierung retroviraler Gensequenzen durch UV-Strahlung oder Hormone, und eine gesteigerte virale Proteinexpression anderer Gene, auf dem Weg des molekularen Mimikry, die für SLE charakteristische überschießende Autoantikörperbildung triggern könnten.

Immunpathogenese:

Charakteristisch sind gesteigerte B-Zell-Aktivität mit Bildung von Autoantikörpern und Immunkomplexbildung sowie Lymphopenie. Die pathogenetische Bedeutung der beim SLE vorkommenden Autoantikörper ist noch nicht bekannt. Mit Ausnahme der DNA-Antikörper korrelieren deren Titer nicht mit der Krankheitsaktivität. Durch B-Zell-Überstimulation und falsch ablaufende T-Zell-Aktivierung kommt es zu einer überschießenden Produktion von Autoantikörpern, zur kontinuierlichen Bildung von Immunkomplexen und zur Freisetzung von Zytokinen. Die Ablagerung der gebildeten Immunomplexe in den kleinen Gefäßen der Haut und befallenen Organen ist wesentlich an den Entzündungsvorgängen beteiligt. Möglich ist

auch eine in-situ-Bildung von Immunkomplexen in befallenen Geweben, in der Basalmembran der Haut oder in Nierenglomeruli mit Komplexaktivierung und Freisetzung chemotaktischer Signale für Leukozyten und Monozyten.

Klinik:

Der SLE kann eine Vielzahl an Symptome hervorrufen. Hautveränderungen treten bei etwa 80% der Patienten auf. Das typische Schmetterlingserythem, ein scharf begrenztes, makulöses bis urtikarielles Erythem im Gesicht, tritt bei 60% der Betroffenen auf. Am Rumpf, bevorzugt an Brust und Rücken, finden sich multifforme Exantheme. An den Akren, insbesondere an der Dorsalseite der Finger, können fleckige, erythematöse, zum Teil auch hypertkeratotische Hautveränderungen auftreten. Am Nagelfalz und an den Fingerspitzen kann es zu Teleangiektasien und kleineren subungualen Hämorrhagien kommen. Häufig zeigt sich eine Raynaud-Symptomatik. Am Kapillitium kann im Verlauf der Erkrankung eine diffuse Alopezie entstehen, die in eine vernarbende Alopezie übergehen kann. An der Mundschleimhaut sieht man ödematöse Erytheme, auch einzelne oder multiple kleinere Erosionen und Ulzera. Insgesamt ist die dermatologische Symptomatik außerordentlich vielgestaltig. Fast alle Patienten klagen über Myalgien, Gelenkschmerzen ohne Schwellung und Arthritis, die in der Regel nicht destruierend ist. Bei 10% der Betroffenen besteht zusätzlich eine akute Polyarthritis meist an Händen und Füßen, mit Gelenkdeformität, die einer chronischen Polyarthritis ähneln kann. Der Befall der serösen Häute kann sich als Pleuritis oder Perikarditis manifestieren. Eine Nierenbeteiligung (Mikrohämaturie und/oder Proteinurie) tritt bei 30-70% der Patienten auf, zur schweren Nierenfunktionseinschränkung kommt es bei etwa 15%. Der Verlauf und Schweregrad der Lupusnephritis kann sehr unterschiedlich sein, je nachdem, ob es sich um eine membranöse oder mesangiale, eine fokal oder diffus proliferative oder nekrotisierende Glomerulonephritis handelt. Diverse neuropsychiatrische Symptome wie ein hirnganisches Psychosyndrom, Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, depressive Verstimmungen oder psychotische Zustände können auf eine Beteiligung des Nervensystems hinweisen. Bei ophthalmologischen Untersuchungen können sich an der Retina Erweiterungen der Gefäße, eine Phlebitis, Periphlebitis, Hämorrhagien und Cotton-Wool-Herde zeigen. Ferner werden eine Optikusatrophie, Uveitis, Keratitis und Konjunktivitis beschrieben (CIESLIK P et al 2008, BRYDAK-GODOWSKA J 2007, READ RW 2004, ERMAKOVA NA et al 2001, SIVARAJ RR et al 2007, SABAHI R et al 2006, INOUE Y et al 2007, NIANG A et al 2008, WATANABE T 2007, SWAAK AJ et al 1999,

ZONANA-NACACH A et al 2007, ALSALEH J et al 2008, SHERER Y et al 2008, TUNC SE et al 2007, INNUI A et al 2007, JARA LJ et al 2008, KYTTARIS VC et al 2005).

2.2.4 Dermatomyositis

Definition:

Es handelt sich um eine seltene, chronisch-entzündliche Systemerkrankung, welche bevorzugt die Haut und die Skelettmuskulatur befällt. Eine Beteiligung weiterer Organsysteme und Überlappung mit anderen autoimmun-bedingten Bindegewebserkrankungen ist möglich.

Epidemiologie:

Die Erkrankung tritt weltweit auf und ist mit etwa 5/1000000-10/1000000 Neuerkrankungen bei Erwachsenen und 1/1000000-3/1000000 bei Kindern und Jugendlichen relativ selten. Die juvenile Dermatomyositis hat einen Häufigkeitsgipfel im Alter von 8-10 Jahren, die adulte Form im Alter zwischen 40 und 60 Jahren. Bei der letzteren sind Frauen etwa 2-3 Mal häufiger betroffen.

Ätiopathogenese:

Es wird eine Antikörper-oder Immunkomplexvermittelte, spezifische Autoimmunantwort gegen eine vaskuläre Komponente des Endomysiums angenommen. Die Beteiligung von Virusinfektionen sowie von parasitären und bakteriellen Infektionen an der Pathogenese wird diskutiert. Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen geht man auch hier davon aus, dass Autoimmunmechanismen durch exogene Faktoren wie UV-Strahlung und starke körperliche Belastung oder Arzneimittel bei bestimmter genetischer Disposition ausgelöst oder verstärkt werden. Daneben wird eine Assoziation mit Impfungen, beispielsweise einer Hepatitis B-Impfung, diskutiert. Eine Koinzidenz mit malignen Tumoren wurde schon früh beschrieben (Sterz 1919). Die Assoziation zwischen malignen Tumoren und einer Dermatomyositis steigt mit zunehmendem Lebensalter. Bei der paraneoplastischen Dermatomyositis sind bei Frauen das Ovarial- und das Mammakarzinom, bei Männern das Kolon- und das Bronchial-Karzinom am häufigsten.

Klinik:

An der Haut befinden sich symmetrisch periorbital, an den Wangen, am oberen Rücken und im Brustbereich sowie an den proximalen Extremitäten typisch rötlich bis violette, diffus fleckige Erytheme, die anfänglich ödematös sind und später in flache, porzellanartig weißlich

glänzende Plaques übergehen. An den Fingerrücken bestehen striär rötliche Atrophien mit porzellanfarben-lichenoidem Glanz sowie periunguale Erytheme mit Teleangiectasien. Diffuse atrophische Plaques am Stamm und an den Extremitäten mit Hyper- und Depigmentierung führen zu einem poikilodermatischen Bild. In späteren Stadien können Kalkablagerungen in der Subcutis entstehen, die ulzerieren können. Charakteristisch ist ein trauriger Gesichtsausdruck mit Hypomimie und depressiver Stimmungslage.

Eine Myositis kann den Hautsymptomen folgen oder vorausgehen. Progrediente Schwäche und Schmerzhaftigkeit, besonders der proximalen Extremitätenmuskeln, sind typisch. Häufig können die Arme nicht mehr über den Kopf gehoben werden und das Treppensteigen bereitet Schwierigkeiten. Eine Beteiligung der Schlund- und Atemmuskulatur kann zur Dysphagie und Dyspnoe führen. Häufig sind Glomerulonephritiden, kardiale Beteiligung, gastrointestinale Störungen, Augenmuskelschwäche, selten ist auch die Lunge in Form einer Fibrose oder einer interstitiellen Pneumonie mitbetroffen. Des Weiteren wurde eine okuläre Beteiligung in Form von bilateralen, erythematösen Lidödemen, Schmerzen im Bereich der Orbita und schweren Visusverlusten, welche durch eine Retinopathie oder Neuropathie des Nervus opticus bedingt sind, beschrieben. (ALTMAN A et al 2008, KOKOTOS P et al 2005, VENKATESH P et al 2007, LUNGBERG IE 2006, YEN TH et al 2005, OSAKO T et al 2007, SCHEINFELD N 2008, ZAMPIERI S et al 2006, BRIANI C et al 2006, BENVENISTE O et al 2007).

2.2.5 Progressive systemische Sklerodermie (PSS)

Definition:

Es handelt sich um eine chronische Systemerkrankung mit nach initial entzündlicher Phase diffuser bindegewebiger Verhärtung der Haut unter Beteiligung innerer Organe, Bildung von Autoantikörpern und Schäden im Bereich der Gefäße.

Epidemiologie:

Die Erkrankung ist selten. In den USA beträgt die Morbidität 105/1 Millionen Einwohner, die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr wird mit 3-12/1 Millionen angegeben, die Mortalität mit 2-4/1 Millionen Einwohner. Mit 3:1-5:1 erkranken Frauen häufiger als Männer. Das Erkrankungsalter liegt zwischen der 3. und 7. Lebensdekade. Die Krankheitshäufigkeit steigt mit dem Lebensalter an.

Ätiopathogenese:

Obwohl die Ursache der Erkrankung weiterhin ungeklärt ist, sind folgende Veränderungen für die Pathogenese von zentraler Bedeutung: Es kommt zu einer Regulationsstörung der Fibroblasten, welche übermäßig Kollagen produzieren. Außerdem besteht eine obliterierende Angiopathie. Diesbezüglich werden verschiedene Hypothesen diskutiert: Histopathologische, elektronenmikroskopische und biochemische Befunde deuten auf eine Störung des Kollagenmetabolismus hin. In der Kultur zeigen Fibroblasten von Patienten mit Sklerodermie eine erhöhte Kollagensyntheserate. Das häufige Vorkommen von Autoantikörpern sowie B-Zell-Aktivierung und die Aktivierung von T-Zellen mit Produktion von Interleukin 4- und 13 weisen auf gestörte Immunprozesse hin, wobei umstritten ist, ob diese Prozesse primärer oder sekundärer Natur sind. Es zeigt sich eine gehäufte Assoziation mit HLA-DR 5 bei der diffusen Verlaufsform und HLA-DR 1,4 und 8 bei der limitierten Verlaufsform. Insbesondere die oft vorbestehende Raynaud-Symptomatik weist auf eine primäre Vaskulopathie hin, der erst später entzündliche Veränderungen und eine Fibrose folgen. Chemische Agentien wie L-Tryptophan, Silikate und Vinylchlorid können mögliche Auslöser darstellen.

Klinik:

Die systemische Sklerodermie ist eine polymorphe Erkrankung. Innerhalb der vielgestaltigen Krankheitsbilder lassen sich zwei Verlaufsformen abgrenzen: Die Akrosklerodermie und die diffuse (systemische) Sklerodermie. Bei der häufigeren Akrosklerodermie geht fast immer eine Raynaud-Symptomatik voraus. Zunächst kommt es zur Bildung zu einer teigig-ödematösen Schwellung der Finger, Hände und Unterarme (Stadium oedematosum). Der Befall der Füße ist selten. Im späteren Krankheitsverlauf wird die Haut extrem straff, gespannt und wachstartig-spiegelnd (Stadium sclerosum). Durch sklerotische Schrumpfung wird die Gelenkbeweglichkeit eingeschränkt. An den Fingerendgelenken findet man häufig kleine Nekrosen (Rattenbissnekrosen). In schweren Fällen erscheinen die Endglieder zugespitzt (Madonnenfinger) oder verstümmelt. Das Gesicht ist ebenfalls bevorzugt betroffen. Straffung und Sklerose der Haut verkleinern das Gesicht und dieses verliert sein mimisches Spiel. Die Lippen verschmälern sich, die Mundöffnung wird kleiner (Mikrostomie). Die Nase wird spitz und von glänzender Haut überzogen, die Stirn kann nicht mehr in Falten gelegt werden. Pathognomonisch ist die oft frühzeitig nachweisbare Sklerose und Verkürzung des Frenulums. Die Sklerose kann sich auf Hals, Extremitäten und Stamm ausbreiten. Innere Organe sind meist erst nach langem Krankheitsverlauf betroffen.

Die diffuse Sklerodermie ist charakterisiert durch ein stammbetontes derbes Ödem (Stadium oedematosum), das sich auf die Extremitäten ausbreitet und zu einer weißlichen Sklerose der gesamten Haut führen kann (Stadium sclerosum). Im Gegensatz zur Akrosklerodermie findet sich eine Raynaud-Symptomatik meist erst in den späten Krankheitsphasen. Die Beteiligung von inneren Organen und der Muskulatur ist häufig. Nicht selten treten febrile arthritische Schübe auf. Die Hautsklerose und der Organbefall schreiten viel rascher voran als bei der akralen Form, was die Prognose ungünstig macht.

Bei beiden Formen der Sklerodermie können weitere Hautveränderungen auftreten. Bei etwa 10% der Patienten lagert sich vornehmlich in Gelenknähe und an den Akren kutan und/oder subkutan Kalk ab, der sich nach außen entleeren kann (Calcinosis cutis). Auch die Hautadnexe werden oft atrophisch, was zur sklerodermatischen Alopezie und einer Störung der Schweißsekretion führt. Zugleich treten Hyper- oder Hypopigmentierungen sowie Teleangiektasien auf. An der Mundschleimhaut lassen sich Sklerosierungen und Atrophien nachweisen. Die Zungenoberfläche wird atrophisch glatt und auch das Zungenbändchen ist in Form einer sklerotischen Verkürzung betroffen (Frenulumsklerose).

Der Befall innerer Organe ist vielgestaltig. Der Verdauungstrakt ist in 90% der Fälle mitbetroffen, am häufigsten der Ösophagus in Form von Reflux und Dysphagie. Es kann zu Atonie, reduzierter Peristaltik sowie Schleimhautatrophie und Ulzerationen kommen. Bei Mitbefall des Ileums und Kolons kommt es zu Diarrhö, Obstipation oder Ileus. Bei 2/3 der Patienten zeigen sich pathologische Lungenfunktionsprüfungen. Hierfür ist eine interstitielle diffuse Fibrose verantwortlich, die restriktive Ventilationsstörungen und Diffusionsstörungen bedingt. Klinisch fallen Belastungsdyspnoe und Husten auf. Am Herzen stellt sich eine interstitielle Myokardfibrose ein. EKG-Veränderungen finden sich bei 50% der Patienten. Rhythmusstörungen, Tachykardien, Blöcke, Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern können auftreten. Auch Perikarditis kommt vor. Veränderungen an den Nieren zeigen sich in Form von Gefäßfibrosen, Mikroinfarkten, Atrophie der Tubuli oder der Entwicklung einer Schrumpfniere. Eine Muskelbeteiligung äußert sich in Schwächegefühl, Schmerzen oder einer elektromyographisch nachweisbaren Myositis. Zudem kann eine Katarakt ein Frühsymptom der systemischen Sklerodermie sein (SAKKAS LI et al 2006, ROUFOSSE FE et al 2007, STEEN VD 1998, MOORE SC et al 2008, GUIDUCCI S et al 2007, RENZONI EA 2007).

2.2.6 Vitiligo

Definition:

Diese relativ häufige, erworbene, gelegentlich reversible Erkrankung mit dem typischen Bild von multilokulären depigmentierten Makulae ist Folge eines Untergangs der Melanozyten. Sie neigt zur Progredienz und kommt in Assoziation mit Augenerkrankungen, Bildung von Autoantikörpern und verschiedenen Autoimmunerkrankungen vor.

Epidemiologie:

Die Prävalenz liegt bei 1%. Vitiligo kann in jedem Alter auftreten, manifestiert sich jedoch meist zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen. Bei 30-40% liegt eine positive Familienanamnese vor. Der genaue Erbgang ist nicht bekannt, mehrere Genorte werden diskutiert.

Ätiopathogenese:

Die Ätiologie ist noch ungeklärt. Im Wesentlichen werden vier Aspekte der Pathogenese diskutiert; möglicherweise sind mehrere Faktoren gemeinsam beteiligt:

- Autoimmunhypothese:

Durch eine Störung der Immunkontrolle kommt es zur Bildung zytotoxischer T-Zellen und von Autoantikörpern gegen melanozytäre Antigene. Die Melanozyten werden als Folge davon zerstört.

-Neurale Hypothese:

Die Depigmentierung orientiert sich häufig an Dermatomen. Durch mangelndes Ansprechen der Melanozyten auf Neuropeptidase (Katecholamine) und erhöhter Aktivität verschiedener Enzyme wird der Melanozyt zerstört.

- Selbstzerstörungshypothese:

Ein intermediärer toxischer Metabolit der Melaninsynthese zerstört bei Versagen der Selbstschutzmechanismen den Melanozyten.

- Wachstumsfaktormangel:

Wachstum und Migration der Melanozyten sind aufgrund von fehlenden Wachstumsfaktoren eingeschränkt.

Als assoziierte Erkrankungen finden sich häufig Schilddrüsenfunktionsstörungen wie Hyper- oder Hypothyreose und eine Hashimoto-Thyreoiditis, aber auch weitere Endokrinopathien wie eine perniziöse Anämie oder ein Diabetes mellitus. Auch eine Kombination mit Autoimmunerkrankungen wie Alopecia areata, systemischem Lupus erythematoses, systemischer Sklerodermie, Myasthenia gravis oder biliärer Zirrhose sind beschrieben. Autoantikörper gegen Schilddrüsenzellen, Thyreoglobulin, Belegzellen des Magens und gegen Nebennierenrindenzellen wurden ebenfalls beschrieben, sind jedoch häufig ohne klinisches Korrelat.

Klinik:

Zunächst entstehen meist scharf begrenzte weiße Flecken, deren Rand oft hyperpigmentiert ist. Die Herde nehmen an Zahl zu, können direkt nebeneinander stehen und konfluieren. Im Extremfall kann der ganze Körper betroffen sein. Prädilektionsstellen sind stärker pigmentierte Hautregionen wie Kopf, Nacken, Hals, Achselfalten, Handrücken, Brustwarzen, Nabel und die Anogenitalregion. Die Haare können normal pigmentiert oder depigmentiert sein. Am Kapillitium fallen oft umschriebene Areale von weißen Haaren auf (Poliosis circumscripta). Die Schleimhäute sind stets unauffällig. Uveitiden, Pigmentdefekte der Retina und Schwerhörigkeit haben ihre Ursache ebenfalls im Fehlen der Melanozyten (BISWAS G et al 2003, AMERIO P et al 2006, DOGRA S et al 2005, NJOO MD et al 2001, WESTERHOF W 2000).

2.2.7 Bullöses Pemphigoid

Definition:

Es handelt sich um eine blasenbildende Autoimmundermatose, die durch Autoantikörper gegen hemidesmosomale Strukturproteine und Ankerfilamente der Basalmembran gekennzeichnet ist (Bullöses Pemphigoid-Antigen 1 und 2 bzw. BP AG 1 und AG 2).

Epidemiologie:

Das bullöse Pemphigoid ist die häufigste bullöse Autoimmundermatose in Europa und Nordamerika. Die Inzidenz liegt bei etwa 10 Neuerkrankungen/1 Millionen Einwohner pro Jahr. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn liegt bei 77 Jahren. Die Inzidenz nimmt ab dem 60. Lebensjahr rasch zu. Kinder sind sehr selten betroffen (juveniles bullöses Pemphigoid). Männer haben ein höheres Erkrankungsrisiko.

Ätiopathogenese:

Sie ist unbekannt. Die Autoantikörper sind gegen zwei hemidesmosomale Proteine gerichtet, BP180 (BP AG 2) und BP 230 (BP AG 1). BP AG 2 ist ein transmembranöses Glykoprotein mit einer Typ II-Orientierung, d.h. der N-Terminus liegt intra- der C-Terminus extrazellulär. BP AG 1 liegt intrazellulär und ist Bestandteil der hemidesmosomalen Plaques. Man geht davon aus, dass die Komplementkaskade aktiviert wird, worauf es zu einer Freisetzung von Enzymen kommt. Dies führt schließlich zur Blasenbildung. Pathogenetisch wurden folgende Beobachtungen belegt:

- BP 180-IgG, das durch Immunisierung von Kaninchen oder Hamstern gewonnen wurde, erzeugt bei der Injektion in Mäuse eine pemphigoid-ähnliche Erkrankung. Zur Entstehung von Blasen bedarf es hierbei der Aktivierung von Komplement, der Präsenz von neutrophilen Granulozyten und Mastzellen sowie der Freisetzung von Elastase und Gelatinase B aus Neutrophilen.
- IgG-Antikörper von Patienten mit bullösem Pemphigoid, die gegen eine rekombinante Form von humanem BP 180 aufgereinigt wurden, erzeugen subepidermale Spalten in gefrierschnittener humaner Haut.
- Der Serumspiegel der Autoantikörper gegen BP 180 korreliert mit der Krankheitsaktivität.

Autoantikörpern gegen BP 230 kommt wahrscheinlich eine Verstärkung der Entzündungsreaktion zu, nachdem bereits Autoantikörper gegen BP 180 eine initiale Blase verursacht haben. Außerdem ist ein zur Krankheitsdauer proportionaler Anstieg von Anti-BP 230-Antikörpern beschrieben. Ferner wird eine Induktion des bullösen Pemphigoids durch UV- oder Röntgenstrahlen, oder durch Medikamente diskutiert. Insbesondere bei älteren Patienten kann das bullöse Pemphigoid im Rahmen einer Tumorerkrankung auftreten. Die Erkrankung stellt deswegen eine fakultative Paraneoplasie dar.

Klinik:

Das klinische Bild ist vielgestaltig. Den verschiedenen Manifestationsformen ist gemeinsam, dass sie fast immer mit Juckreiz einhergehen. Bei voller Ausprägung finden sich pralle Blasen, die meist serös, mitunter auch hämorrhagisch sind. Ihre Größe kann von wenigen Millimetern bis mehreren Zentimetern reichen. Prädilektionsstellen sind das untere Abdomen, die Innenseite der Oberschenkel, die Ellenbeugen und intertriginöse Areale. Nach dem Öffnen der Blasen entstehen Erosionen und hämorrhagische Krusten. Typisch ist das

Nebeneinander verschiedener Blasenentwicklungsstadien. Die Schleimhäute sind nur in 20% der Fälle mitbetroffen (ISHIURA N et al 2008, MUL VE et al 2007, IRANZO P et al 2004, MUTASIM DF 2003, SCHMIDT E et al 2000, FENG S et al 2008).

2.2.8 Pemphigus vulgaris

Definition:

Es handelt sich um eine bullöse Autoimmundermatose mit intraepidermaler Blasenbildung, die durch Autoantikörper gegen Plattenepithelzellen (vor allem gegen Desmoglein 3) gekennzeichnet ist.

Epidemiologie:

Die Inzidenz liegt bei 1-5 Neuerkrankungen pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr. Es besteht keine Geschlechterprädisposition. Die Erkrankung manifestiert sich bevorzugt in der 4.-6. Lebensdekade, findet sich jedoch auch im höheren Alter und bei Kindern.

Ätiopathogenese:

Es finden sich immer Autoantikörper gegen Desmoglein 3, mitunter auch gegen Desmoglein 1. Beide Desmogleine werden in Epithelien mit geschichtetem Plattenepithel exprimiert und gehören zur Gruppe transmembranöser, kalziumabhängiger Adhäsionsmoleküle (Cadherine), die extrazellulär miteinander verbunden sind. Die pathogenetische Bedeutung der Autoantikörper gegen Desmoglein 3 und 1 zeigt sich durch folgende Beobachtungen:

- Die Konzentration der Autoantikörper im Serum korreliert mit der Krankheitsaktivität des Pemphigus.
- Neugeborene von Müttern mit Pemphigus vulgaris können als Folge des plazentalen Übertritts von mütterlichem IgG transient pemphigus-typische Hautveränderungen aufweisen.
- Nach Injektion der aufgereinigten IgG-Fraktion aus Pemphigusseren in neugeborene Mäuse kreuzreagiert das humane IgG mit Desmoglein der Maushaut und führt zu intraepidermaler Blasenbildung.

Eine genetische Disposition für den Pemphigus vulgaris wird durch eine gehäufte Assoziation mit bestimmten MHC-KlasseII-Haplotypen deutlich.

Klinik:

Der Pemphigus vulgaris betrifft neben der Körperhaut häufig die Mundschleimhaut, wobei diese meist keine Blasen, sondern Erosionen aufweist. An der Haut zeigen sich schlaffe, Blasen, die aufgrund ihrer dünnen Decke rasch einreißen. Juckreiz ist nicht typisch. Prädilektionsstellen sind Kapillitium und Gesicht, sowie mechanisch belastete Areale, wie intertriginöse Bereiche, Schultern, Rücken, Gesäß und Ellenbogen. In seltenen Fällen kann es zu einer Augenbeteiligung in Form von ödematösen Indurationen im Bereich der Lider, oder multiplen Erosionen der Konjunktiven kommen (DANESHPAZHOOH M et al 2007, DAOUD et al 2005, LIFSHITZ T et al 2004, SHIEH S et al 2004, DAVENPORT S et al 2001, CHENG SW et al 2002, HASHIMOTO T 2003).

2.2.9 Alopecia areata

Definition:

Es handelt sich um eine komplexe zellulär vermittelte Autoimmunerkrankung, bei welcher es zu herdförmigen, häufig reversiblen nicht vernarbenden Kahlstellen im Bereich behaarter Körperregionen kommt.

Epidemiologie:

Die Alopecia areata ist die häufigste Form der zircumsripten Alopezie. Es ist etwa 1% der Bevölkerung betroffen. Bei etwa 20-25% der Patienten tritt sie familiär gehäuft auf. Bei Trisomie 21 tritt die Erkrankung mit etwa 10% überzufällig häufig auf.

Ätiopathogenese:

Die Erkrankung wird durch autoreaktive T-Zellen hervorgerufen.

Ein häufigeres Auftreten von anderen Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise einer Autoimmunthyreoiditis ist bei Patienten mit Alopecia areata beschrieben. Schwere Verlaufsformen sind oft mit einer atopischen Diathese assoziiert. Bis zu 40% der betroffenen Kinder haben eine Neurodermitis und Heuschnupfen. Für eine genetische Komponente spricht die häufig beobachtete familiäre Häufung. Bisher gibt es keine allgemein gültige Erklärung warum neue Schübe auftreten, warum die Haare wenige Zentimeter neben einem Alopezieareal völlig normal wachsen und warum eine Spontanremission auftreten kann. Seelische Belastung, Infektionen, Umwelteinflüsse oder Stress sind als Auslöser wissenschaftlich nicht belegt.

Klinik:

Die Alopecia areata manifestiert sich meist durch zunächst münzgroße, kreisrunde, völlig haarlose Areale am Kapillitium. Bei stärkerer Ausprägung kann es zur Ausbreitung oder Konfluenz der haarlosen Bereiche kommen. Als Ophiasistyp wird eine Variante bezeichnet, die sich vor allem im okzipitalen oder parietalen Haaransatz ausbreitet. Auch Augenbrauen, Wimpern und Bart können komplett fehlen. Extremformen sind die Alopecia areata totalis mit völliger Haarlosigkeit des Kapillitiums und die Alopecia areata universalis, bei der keine Körperhaare mehr vorhanden sind. Bei besonders schweren Verlaufsformen können sich charakteristische Nagelveränderungen zeigen: typisch sind Tüpfel- und Sandpapiernägel. Des Weiteren wurden okuläre Manifestationen in Form von hypopigmentierten Arealen im Bereich der Iris und des retinalen Pigmentepithels, Uveitiden und chorioretinale Degenerationen beschrieben (DELAMERE F et al 2008, PUAVILAI S et al 1994, RECUPERO SM et al 1999, FREYSCHMIDT-PAUL P et al 2003, WEIDINGER S et al 2003, DUDDA-SUBRAMANYA R et al 2007, GOH C et al 2006)

2.2.10 Autoimmun-Vaskulitiden

Definition:

Es handelt sich um eine immunreaktiv ausgelöste entzündliche Erkrankungen der Gefäße, bei welchen es zu einer Alteration oder Zerstörung der Gefäßwand kommt.

Eine Einteilung der Vaskulitiden erfolgt nach der Chapel-Hill-Klassifikation von 1992 (Chapel-Hill Consensus Conference) (Tabelle 1):

Tabelle 1

Vaskulitis kleiner Gefäße	<i>Wegnersche Granulomatose</i>
	<i>Churg-Strauss-Syndrom</i>
	<i>Mikroskopische Panarteriitis</i>
	Schönlein-Hennoch-Purpura
	Vaskulitis bei essentieller Kryoglobulinämie
	Kutane leukozytoklastische Vaskulitis
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	Klassische Panarteriitis
	Kawasaki-Arteriitis
Vaskulitis großer Gefäße	Riesenzell-Arteriitis
	Takayasu-Arteriitis

Die ersten drei Krankheitsbilder, die zu den Vaskulitiden kleiner Gefäße gehören (Wegnersche Granulomatose, Churg-Strauss-Syndrom und die Mikroskopische Panarteriitis), sind ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierte Vaskulitiden. ANCAs sind eine Gruppe von IgG-Autoantikörpern, die vorwiegend gegen lysosomale Antigene von

Neutrophilen gerichtet sind. Bei Gesunden sind sie nicht nachweisbar. ANCAs sind charakteristisch für Systemvaskulitiden, seltener sind sie mit Kollagenosen assoziiert. Sie sind gegen intrazellulär gelegene Zielantigene gerichtet, bewirken eine Bindung an diese und führen zu einer Aktivierung von Leukozyten. Daneben können ANCAs die Wirkung der im Serum vorhandener Proteasen verstärken und so Endothelzellen über eine antikörperunabhängige zelluläre Zytotoxizität angreifen. Endothelzellantikörper können ihrerseits zu Schädigungen derselben führen.

2.2.10.1 Wegnersche Granulomatose

Epidemiologie:

Die Inzidenz beträgt etwa 1/100000, die Prävalenz 3-6/100000. Beide Geschlechter sind gleichhäufig betroffen.

Ätiopathogenese:

Sie ist unklar. Es besteht aber eine eindeutige Beziehung zum Vorliegen von antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCAs).

Klinik:

Die Multisystemerkrankung ist durch eine nekrotisierende Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Arterien und Venen, ulzerierenden Granulomen im Bereiche des Respirationstraktes und in 80% der Fälle einer Nierenbeteiligung gekennzeichnet. Typischerweise findet sich ein zweiphasiger Verlauf: zunächst ein lokal begrenztes Initialstadium mit Erkrankungen des oberen Respirationstraktes ohne Glomerulonephritis und ohne systemische Vaskulitis in Form von chronischer Rhinitis, Sinusitis und Otitis, Ulzerationen im Oropharynx und Lungenrundherden (eventuell mit Einschmelzungen). Darauf folgt ein schweres Generalisationsstadium mit pulmo-renalem Syndrom: Es kommt zu ulzerierenden Granulomen der Lunge mit Hämorrhagien und Hämoptoe zusammen mit fokal segmentaler Glomerulonephritis. Daneben weisen die Patienten Arthralgien, Episkleritiden, Myalgien, und ZNS-Symptome auf. Eine Hautbeteiligung ist mit etwa 50% häufig. Typischerweise treten makulopapulöse, urtikarielle oder uncharakteristische Exantheme, Pyoderma gangraenosum-artige Veränderungen und gelegentlich einschmelzende Pannikulitiden auf. Außerdem wurde ein bilateraler Visusverlust aufgrund eines arteriellen Verschlusses im Bereich der Retina und einer Neuropathie des Nervus opticus beschrieben.

2.2.10.2 Churg-Strauss-Syndrom

Epidemiologie:

In Großbritannien wurde eine Inzidenz von 1,7-5,9/1 Millionen Einwohner pro Jahr beschrieben.

Ätiopathogenese:

Diese seltene Systemerkrankung tritt vorwiegend bei jungen Erwachsenen auf und zeigt eine der Wegener-Granulomatose ähnliche Pathogenese. Sie entwickelt sich meist bei Patienten mit einem seit längerem bestehenden Asthma bronchiale oder einer Inhallationsallergie oder oft schubartig nach einer Hyposensibilisierungstherapie. In einigen Studien wurde ein akutes Auftreten im Zusammenhang mit Leukotrienantagonisten gesehen.

Klinik:

Sie ist durch eine atopische Diathese, Asthma bronchiale, Eosinophilie und segmentale granulomatöse Arteriitis mit disseminierten, nekrotisierenden, typischerweise auch extravaskulär gelegenen Granulomen charakterisiert. Diese finden sich typischerweise in Lunge, Gastrointestinaltrakt, Leber und Genitalen. Die Niere ist zu über 50% betroffen, allerdings meist ohne folgenschwere Funktionsbeeinträchtigung. Das Herz kann in Form von Myokarditis und Koronaritis betroffen sein. Am Kapillitium oder distal an den Extremitäten treten schubweise intra- und subkutane, derbe, schmerzhafte, teilweise ulzerierende Knoten auf. Auch purpurische Papeln und multifforme Erytheme sind beschrieben. Eine Augenbeteiligung wurde in Form eines einseitigen Visusverlustes durch den Verschluss der Arteria centralis retinae beschrieben.

2.2.10.3 Mikroskopische Panarteriitis

Die Ätiologie ist unbekannt.

Klinik:

Die Mikroskopische Panarteriitis ähnelt klinisch der Wegenerschen Granulomatose, histologisch fehlt jedoch die granulomatöse Entzündung. Im Vordergrund stehen die nekrotisierende, Halbmond-bildende Glomerulonephritis und hämorrhagisch-nekrotisierende Kapillaritis der Lungenalveolen mit Lungenblutungen.

Hautveränderungen treten in 40% der Fälle in Form von subkutanen Knötchen, palpabler Purpura, vorwiegend an der unteren Extremität, auf. Weitere Symptome sind Polyneuritis,

Sinusitis und Episkleritis (SCHÄKEL K et al 2008, KHURMA V et al 2005, POLZER K et al 2008, KOENIG M et al 2007, GARINI G et al 2003, ZWERINA J 2008, CHEN KR et al 2008, JENNETTE JC et al 2001, KALLENBERG CG 2007, HELMCHEN U et al 1996, GUILLEVIN L et al 2007).

2.2.11 Sjögren-Syndrom

Definition:

Es handelt sich um eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung von Tränen-, Speichel- und anderen exokrinen Drüsen. Charakteristische Leitsymptome sind eine Keratokonjunktivitis sicca mit Austrocknung der Augen (Xerophthalmie) und eine verminderte Speichelsekretion mit Austrocknung des Mundes (Xerostomie).

Epidemiologie:

Etwa 1% aller Erwachsenen, 90% davon Frauen, sind betroffen. Es handelt sich um die zweithäufigste rheumatische Erkrankung nach der chronischen Polyarthritis.

Ätiopathogenese:

Es gibt eine primäre und eine sekundäre Form der Erkrankung. Die Ätiologie der primären ist unbekannt, die sekundäre Form ist meist mit der chronischen Polyarthritis oder in selteneren Fällen mit anderen Kollagenosen wie beispielsweise dem systemischen Lupus erythematodes assoziiert.

Die Ursache liegt in gegen exokrine Drüsen gerichteten Autoimmunmechanismen. Eine gehäufte Assoziationen mit HLA DR2 und HLA DR3 ist beschrieben. Eine polyklonale B-Lymphozytenaktivierung und Autoantikörpersynthese sind ebenso wie T-Lymphozyteninfiltrate als Autoimmunreaktion beschrieben. Außerdem wird der Einfluss von Umweltfaktoren diskutiert.

Klinik:

Sie zeichnet sich durch die Hauptsymptome einer Keratokonjunktivitis sicca (Entzündung der Horn- und Bindehaut des Auges) mit Austrocknung des Auges, einer verminderten Speichelsekretion mit dadurch bedingter Mundtrockenheit und meist den Symptomen einer chronischen Polyarthritis aus. Die Erkrankung beginnt schleichend, am häufigsten mit Augen- und Mundtrockenheit. Die Unfähigkeit zu Weinen wird von Patienten beschrieben. Schmerzen an der Glandula parotis können auftreten. Die Xerostomie kann neben einer trockenen Artikulation auch Geruchs- und Geschmacksstörungen bewirken. Trockenheit der

Genitalschleimhaut, chronisch- interstitielle Zystitis, trockener Respirationstrakt sowie Dysphagie sind typische Symptome. An der Haut kann ebenfalls Trockenheit auftreten. Eine begleitende Vaskulitis mit palpabler Purpura, Petechien und chronischer Urtikaria ist beschrieben. Häufig finden sich unspezifische Beschwerden mit Muskelschmerzen, subfebrilen Temperaturen und Schwächegefühl. In seltenen Fällen können auch gastrointestinalen Symptome, Glomerulonephritiden, Pankreatitiden und ZNS-Beteiligungen auftreten. In 6% der Fälle ist die Entwicklung eines malignen Lymphoms als schwere Komplikation beschrieben (SRINIVASAN S et al 2007, FOX RI et al 2006, RAPOPORT P et al 1998, LAVIE F et al 2004, FOX RI 2005).

2.2.12 Sharp-Syndrom (Mixed Connective Tissue Disease)

Definition:

Das Sharp-Syndrom oder auch Mixed Connective Tissue Disease (MCTD), ist eine gemischte Kollagenose/Bindegewebserkrankung, welche sich durch eine Überlappungssymptomatik aus SLE, Sklerodermie und rheumatoider Arthritis darstellt.

Epidemiologie:

Von der sehr seltenen Erkrankung sind in 4 von 5 Fällen Frauen betroffen; am häufigsten im 4. Lebensjahrzehnt.

Ätiopathogenese:

Die Ätiologie und Pathogenese des Sharp-Syndroms sind bisher nicht bekannt. Es wird ein Autoimmungeschehen vermutet, wobei zumeist hohe Titer von Anti-Ribonukleinprotein-Antikörpern (anti-U1 RNP) und Ablagerungen von IgG an Kernen der Keratinozyten vorgefunden werden. Des Weiteren ist eine Assoziation mit HLA DR4 beschrieben.

Klinik:

Charakteristisch ist eine Überlappungssymptomatik aus SLE, Sklerodermie, Polymyositis und rheumatoider Arthritis mit obligater Raynaud-Symptomatik, welche oft in Verbindung mit Sklerodermie-typischen, ödematösen, später indurierten Finger- und Handschwellungen auftritt. Eine Beteiligung von Nieren, Herz und ZNS ist selten. Bei 60% der Patienten bestehen Arthralgien mit nichtdeformierenden Gelenkentzündungen und Myalgien. Es können wie für die Sklerodermie typische Hypomotilität des Ösophagus und Lungenfibrose auftreten. Die Hautmanifestationen sind meist auf Sklerodaktylie, diffuse Alopezie, Erytheme im Gesicht wie bei einem SLE und periunguale Erytheme und Teleangiektasien wie bei einer

Dermatomyositis beschränkt. Des Weiteren wurde ein Fall von schwerwiegenden Vaskulitiden im Bereich der retinalen Gefäße und das Auftreten von Glaskörperblutungen beschrieben (CELIKBILEK M et al 2007, GREIDINGER EL et al 2005, HAUSTEIN UF 2005, MIMURA T et al 2005, ARINGER M et al 2005, VENABLES PJ 2006).

2.2.13 Chronische Polyarthrit (Rheumatoide Arthritis)

Definition:

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch verlaufende entzündliche, symmetrisch auftretende Systemerkrankung, die durch Synovialitis (Entzündung der Gelenkinnenhaut) zu Arthritis, Bursitis (Schleimbeutelentzündung) und Tendovaginitis (Sehnen-scheidenentzündung) führt. Daneben kann es zu einer extraartikulären Organmanifestation kommen. Im Verlauf kommt es zu einer fortschreitenden Gelenkzerstörung mit der Entwicklung zunehmender Invalidität.

Epidemiologie:

Es besteht eine hohe Prävalenz mit bis zu 1% der Bevölkerung und einer bevorzugten Geschlechtsverteilung zugunsten von Frauen (3:1). Die Erkrankung beginnt zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr und kann auch im Alter auftreten.

Ätiopathogenese:

Die Ätiologie ist unbekannt.

Es wird vermutet, dass bei genetisch disponierten Personen durch unbekannte Faktoren (es werden virale oder bakterielle Antigene diskutiert) eine Autoimmunerkrankung mit entzündlicher Infiltration der Gelenkschleimhaut mit autoreaktiven T-Helferzellen, B-Lymphozyten, Plasmazellen und dendritischen Zellen induziert wird. Bis zu 70% der Patienten besitzen das HLA-Antigen DR4. Bei der immunologischen Reaktion kommt es zu einer Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, Immunglobulinen und Autoantikörpern gegen das Fc-Fragment des IgG (= Rheumafaktoren). Das Komplementsystem wird aktiviert und es kommt zu einer Freisetzung von knorpeldestruktiven Enzymen. Eine Invasion von makrophagenähnlichen Zellen und die Proliferation von fibroblastenähnlichen Zellen führen zu einer Verdickung des Synovialis (Pannus), was letztendlich zur unaufhaltsamen Zerstörung des Knorpels führt.

Klinik:

Es finden sich unspezifische Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, nächtliches Schwitzen, subfebrile Temperaturen und Myalgien, sowie eine Polyarthrit, Tendovaginitis und Bursitis. Typisch ist eine chronische Entzündung der Gelenkinnenhaut mit konsekutiver Zerstörung des Knorpels. Die RA beginnt meist symmetrisch an den kleinen Gelenken insbesondere der Finger und schreitet zentripetal fort. Im Anfangsstadium bestehen Schmerzen bei Bewegung und Schwellungen der Fingergrund- und proximalen Interphalangealgelenke. Im akuten Entzündungsschub kann es zu Gelenkergüssen kommen. Durch Muskelatrophie kommt es zum Einsinken der Interossealbereiche des Handrückens. Morgensteifigkeit und Durchblutungsstörungen einzelner Finger zählen zu den Frühsymptomen. Nicht betroffen dagegen sind die distalen Interphalangealgelenke 2-4, BWS und LWS. Außerdem kann es zu einem Karpaltunnelsyndrom kommen, indem durch Synovitiden der Sehnenscheiden unter dem Ligamentum carpi transversum der Nervus medianus komprimiert wird. Als Hautmanifestationen zeigen sich folgende Befunde: in 20% der Fälle finden sich Rheumaknoten in Sehnen und subkutan, besonders an den Streckseiten der Gelenke. Diese können zur Nekrobiose führen und ulzerieren. An der Schleimhaut können Aphthen auftreten. Im Verlauf können unterschiedliche entzündliche Hautveränderungen, meist auf dem Boden einer begleitenden Vaskulitis, vorkommen. Nagelveränderungen im Form von Paronychie (Nagelfalzentzündung), Vaskulitiszeichen mit Splitterhämorrhagien und Nagelinfarkten oder Nagelwuchsstörungen sind möglich.

Folgende extraartikuläre Organmanifestationen können auftreten: das Herz kann in Form von Perikarditis und Herzklappenveränderungen oder granulomatöser Myokarditis betroffen sein, die Lunge mit Pleuritis (in Autopsien bis zu 50%) und Lungenfibrose. An den Nieren kann selten eine leichte Glomerulopathie vorliegen. An den Augen wurde in 30% der Fälle eine Keratokonjunktivitis beschrieben. (Farb-) Sehestörungen werden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis häufig in Folge einer Langzeittherapie mit Chloroquin oder Hydrochloroquin beobachtet (SCHETT G 2008, HORWOOD N 2008, SHADICK NA et al 2007, YOUNG A et al 2007, CALGÜNERI M et al 2006, REDDY SC et al 1996, GRASSI W et al 1998, SAYAH A et al 2005, INGSTER-MOATI I et al 2006, ELDER M et al 2006).

2.2.14 Ancylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew, SPA)

Definition:

Es handelt sich um eine entzündlich-rheumatische Erkrankung aus dem Kreise der seronegativen Spondylarthritiden, die sich vor allem in Bereich der Iliosakral-, Wirbelbogen- und Wirbelgelenke manifestiert. Es kommt zu Schmerzen, Entzündungen und zunehmender

Versteifung. Daneben kann es zu extraartikulären Organmanifestationen kommen. Kennzeichnend ist außerdem ein gehäuftes auftreten bei Patienten mit dem genetischen Merkmal HLA B27.

Epidemiologie:

Die Prävalenz beträgt in Europa bis zu 1% der Bevölkerung. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. Das Manifestationsalter liegt meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Ätiopathogenese:

Derzeit wird die Hypothese des „molekularen Mimikry“ favorisiert, bei dem das Immunsystem Oberflächenstrukturen des HLA-B27 mit denen gramnegativer Keime „verwechselt“. Dies wird für Klebsiellen, E. Coli, Shigellen, Salmonellen und Yersinien diskutiert. Letztendlich bleiben Ätiologie und Pathogenese der SPA aber noch unklar.

90% der Patienten sind HLA-B27-positiv, wobei die Häufigkeit in der Normalbevölkerung bei etwa 8% liegt.

Klinik:

Zu den Symptomen gehört zunächst eine Sakroiliitis, welche sich in besonders morgendlichen und nächtlichen Rücken- und Gesäßschmerzen, eventuell mit Ausstrahlung in die Oberschenkel, äußert. Bei den Patienten zeigt sich ein Klopf- und Verschiebeschmerz der Iliosakralgelenke. Des Weiteren kommt eine Spondylitis (Entzündung der Wirbelgelenke) hinzu, die sich durch Schmerzen im thorakolumbalen Übergangsbereich bemerkbar macht. Im Krankheitsverlauf kommt es zur zunehmenden Bewegungseinschränkung der Wirbelsäule und des Thorax. Bei 1/3 der Patienten kann es zu Arthritiden peripherer Gelenke kommen. Schmerzhaft Entzündungen der Sehnenansätze (z.B. Achillessehne) oder Entzündungen im Bereich des Brust- und Schambeins wurden beschrieben. Die Beteiligung innerer Organe (beispielsweise Kardiopathien oder Aortitis) ist selten. Bei ca. 25% der Betroffenen tritt eine Iritis auf. Daneben kann es in einigen Fällen zu einer Augenbeteiligung in Form einer akuten oder chronischen Uveitis, Skleritis oder eines Makulaödems kommen (SHAMJI MF et al 2008, LOPEZ DE CASTRO JA 2007, DOMINGUEZ-LOPEZ ML et al 2002, TOUSSIROT E et al 2006, TUIITE MJ et al 2008, HOH DJ et al 2008, MONNET D et al 2006, ANSHU A et al 2007).

2.3 Farbsehvermögen und Farbsehstörungen

2.3.1 Farbsehvermögen

Die Wahrnehmung von Farben basiert auf den Komponenten Farbton, Sättigung und Helligkeit. Der Farbton hat dabei den stärksten Einfluss. Etwa 200 Farbtöne können psychophysisch unterschieden werden. Die Sättigung beschreibt wie stark sich ein farbiger Reiz von einem achromatischen (farblosen) Reiz unabhängig von dessen Helligkeit unterscheidet, also das Ausmaß, in dem er sich von einem photometrisch gleich hellen Grau unterscheidet. Dabei werden 20 Sättigungsstufen unterschieden. Farbton und Sättigung zusammen bestimmen die Farbart. Die Helligkeit wiederum lässt sich in etwa 500 Schritte auflösen. Multiplikativ ergeben sich hieraus ungefähr 2 Millionen Unterscheidungsmöglichkeiten.

Grundlage des Farbsehens ist zunächst die Existenz dreier Zapfentypen in der Retina, die für kurz-, mittel-, und langwelliges Licht empfindlich sind.

Die Retina ist eine 0,1 bis 0,5 mm dicke transparente Struktur, die aus einem vielschichtigen neuronalen Netzwerk mit Stütz- und Pigmentepithelzellen besteht. Das Licht trifft die Retina zunächst an der den Rezeptoren abgewandten, an den Glaskörper anschließenden Seite. Ehe das Licht auf die lichtempfindliche Schicht gelangt, durchstrahlt es die Nervenfaserschicht und die Ganglienzellschicht, bis es dann auf die Zapfen und Stäbchen trifft, welche auf Licht über eine photochemische Reaktion das elektrische Potential zur optischen Sinneswahrnehmung erzeugen.

Die Retina ist aus folgenden Schichten aufgebaut:

- Pigmentepithelzellen
- Photorezeptoren (Zapfen und Stäbchen)
- Äußere Körnerzellschicht
- Äußere Netzsicht
- Innere Körnerzellschicht mit Bipolarzellen
- Innere Netzsicht
- Ganglienzellen

(Abb. 1)

Abbildung 1

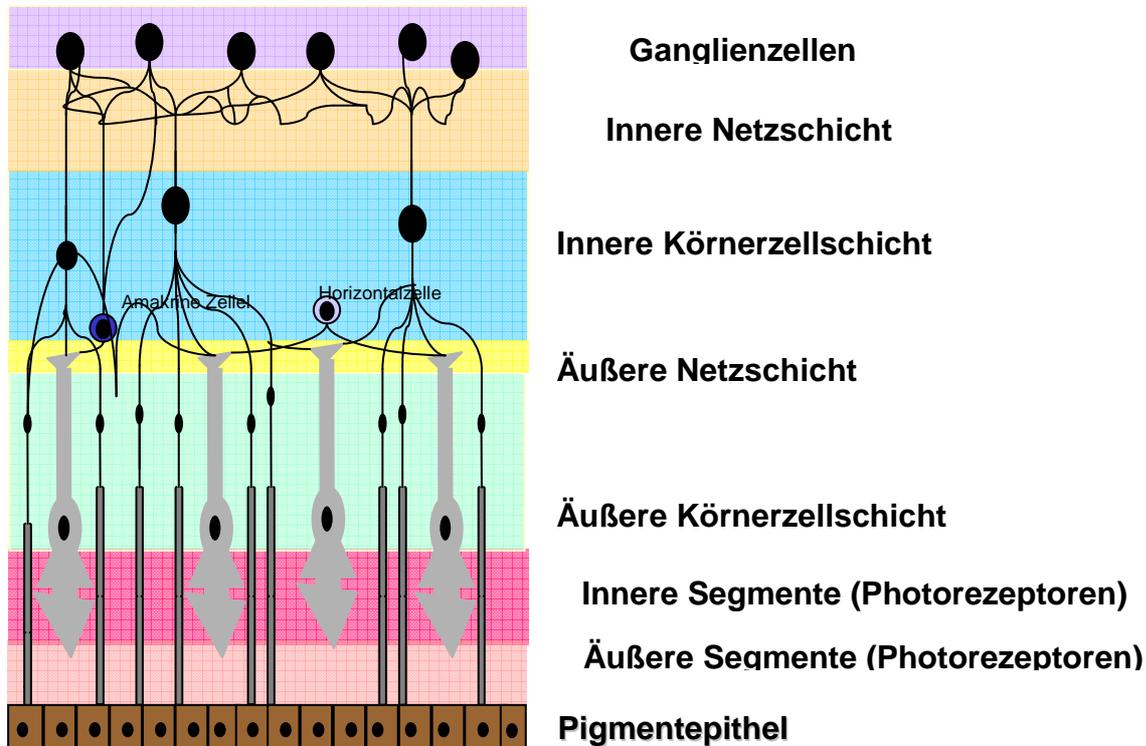


Abb.1: Aufbau der Retina

Die Axone der Ganglienzellen bilden den Nervus opticus.

Von den Zapfen bestehen direkte synaptische Verbindungen über die Bipolarzellen zu den Ganglienzellen, von denen aus die Signale über die Fasern des Nervus opticus zum Chiasma opticum (Sehnervenkreuzung) über den Tractus opticus und die Sehstrahlung (Radiatio optica) zentralwärts zum Sehzentrum (Fissura calcarina) geleitet werden. In jedem Auge findet man etwa 110 Millionen Stäbchen und 6 Millionen Zapfen, die auf etwa 1 Millionen Ganglienzellen konvergieren.

Der spektrale Empfindlichkeitsbereich des menschlichen Auges umfasst Wellenlängen zwischen 400 und 750 nm. Dies entspricht den Farbempfindungen von blau über grün und gelb bis rot. Kürzere Wellenlängen bezeichnet man als ultraviolett, längere als infrarot; diese sind für das menschliche Auge nicht sichtbar. Grundlage der Farbempfindung ist die neuronale Verarbeitung von Licht verschiedener Wellenlängen. Ihre Unterscheidung wird durch die drei verschiedenen Photopigmente der Blau-, Grün- und Rotzapfen mit Absorptionsmaxima im kurz- (420 nm), mittel- (535 nm) und langwelligen (565 nm) Bereich ermöglicht. (Abb. 2)

Abbildung 2

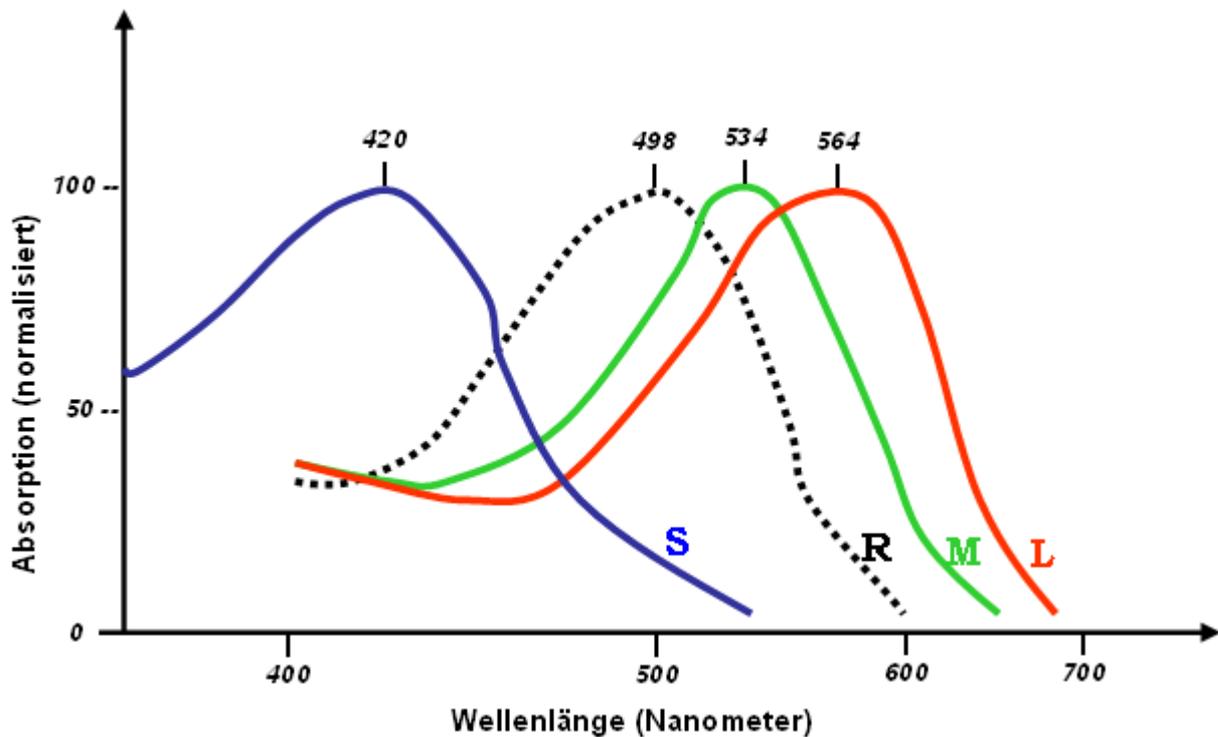


Abb.2: Absorptionskurven der menschlichen Photopigmente: x-Achse: Wellenlänge in Nanometern, y-Achse: Normalisierte Absorption, S: blaue Zapfen, R: Stäbchen, M: grüne Zapfen, L: rote Zapfen.

Damit folgen die peripheren Mechanismen des Farbsehens der trichromatischen Theorie von Young, Helmholtz und Maxwell aus dem 19. Jahrhundert, die davon ausgeht, dass sich jede beliebige Farbe durch die additive Mischung von drei monochromatischen Lichtern erzeugen lässt. Dieser Farbtheorie stellte Hering seine Gegenfarbtheorie gegenüber, die postulierte, dass drei Gegenfarbenpaare, nämlich rot und grün, blau und gelb und weiß und schwarz sich jeweils gegenseitig hemmen und im Zusammenspiel ebenfalls alle Farben ergeben können. Der letzteren Theorie folgen die Verarbeitungsmechanismen der zentralen Nervenzellen. Unter den Ganglienzellen der Retina findet man Gegenfarbneurone, die im Zentrum und Umfeld die Zapfensignale antagonistisch verarbeiten. Werden beispielsweise überwiegend gelbe Rezeptoren erregt, tritt eine Hemmung der Blausignale in den blau bildenden Neuronen auf. Demgegenüber steht der Prozess der additiven Farbmischung.

Hierbei interagieren Lichtreize verschiedener Wellenlängen auf einem Netzhautort, indem sie zwei oder alle drei Zapfentypen gleichzeitig, aber unterschiedlich stark erregen.

Die Dreifarbentheorie gilt also auf Rezeptorebene, die Gegenfarbtheorie auf Ganglienzellebene und im Bereich des visuellen Kortex.

Nach heutigem wissenschaftlichem Verständnis spielen beide Theorien für das Farbsehen eine wichtige Rolle. Der Physiologe Hassenstein hatte bereits 1968 eine Synthese beider Theorien geschaffen. Der experimentelle Nachweis gelang 10 Jahre später (GREHN F 2008, REIM M 2000, HICK C, HICK A 2002, SILBERNAGEL S, DESPOPOULUS A 2007).

2.3.2 Farbsehstörungen

Man unterscheidet genetisch bedingte Farbsinnstörungen von solchen, die durch Erkrankungen bzw. Schädigung der brechenden Medien, der Retina oder des visuellen Systems hervorgerufen werden und somit zu den erworbenen Störungen gehören.

2.3.2.1 Angeborene Farbsehstörungen

Der farbenüchtige normalsehende Mensch besitzt drei verschiedene Rezeptoren zur spektralen Differenzierung von Farben. Dieser Zustand wird als Trichromasie bezeichnet. Menschen, denen ein Zapfenpigment fehlt, sind nicht vollständig farbenblind, da die Farbwahrnehmung auf der Verrechnung der Erregung verschiedener Rezeptortypen beruht.

Man unterscheidet Protanope (Rotblinde, bei denen das langwellige Zapfenpigment fehlt), Deuteranope (Grünblinde, denen das Zapfenpigment für mittlere Wellenlänge fehlt) und Tritanope (Blaublinde, denen das kurzwellige Zapfenpigment fehlt). Vollständig farbenblind sind nur die Monochromaten, bei denen alle Zapfenpigmente fehlen (Stäbchenmonochromasie).

Der Farbenblindheit steht die häufigere Farbsehschwäche (anomale Trichromasie) gegenüber, bei der bei Anwesenheit aller drei Farbpigmentsysteme eines schwächer ausgeprägt ist: Protanomalie (Rotschwäche), Deuteranomalie (Grünschwäche) und Tritanomalie (Blauschwäche).

Angeborene Störungen sind stets beidseitig, nicht progredient und werden meist x-chromosomal rezessiv vererbt. (Tabelle 2)

Tabelle 2

Art der Farbsehstörung	Männer	Frauen
Insgesamt	~8%	~0,5%
<i>Anomale Trichromasie</i>		
Protanomalie	1%	0,01%
Deutanomalie	5%	0,4%
Tritanomalie	0,001%	0,001%
<i>Dichromasie</i>		
Protanopie	1%	0,01%
Deuteranopie	1,5%	0,01%
Tritanopie	0,008%	0,008%

Tabelle 2: Häufigkeit angeborener Farbsehstörungen (in Anlehnung an Cole (1972), Pease (1998) und Wright (1952)).

Alle in der Tabelle aufgeführten Störungen werden x-chromosomal rezessiv vererbt; mit der Ausnahme der äußerst seltenen Tritanomalie bzw. Tritanopie, welche beide einem autosomal-dominantem Erbgang folgen.

Stäbchenmonochromasien kommen extrem selten mit einer Häufigkeit von 1:1 Millionen vor und sind mit einer erheblichen Sehschwäche, Nystagmus, Photophobie und häufig einer Myopie mit Astigmatismus vergesellschaftet.

2.3.2.2 Erworbene Farbsehstörungen

Erworbene Farbsinnstörungen sind oft einseitig, zum Teil pro- oder regredient, gehen oft mit einer Reduktion der Sehschärfe einher und können folgende unterschiedliche Ursachen haben:

- Toxisch-medikamentöse Ursachen
- Trübung optischer Medien
- Erhöhung des intraokularen Drucks
- Erkrankungen der Retina oder des Nervus opticus
- Schädigung der Retina durch internistische Vorerkrankungen
- Altersabhängige Veränderungen

2.3.2.2.1 Toxisch-medikamentöse Ursachen

Passagere Farbsehstörungen treten vorzugsweise bei Arzneimittelüberdosierung und Intoxikationen auf. Das menschliche Farbsehvermögen kann sehr sensibel auf verschiedene Chemikalien reagieren. Diese Veränderungen werden häufig die Blauachse betreffend vorgefunden (IREGREN A et al 2002). Resochin und Ethambutol können zu einer direkten Schädigung des Pigmentepithels führen und so verschiedene Farbsinnstörungen und Zentralskotome auslösen. Des Weiteren wurden Blausehstörungen bei Patienten, welche eine Langzeittherapie mit Digitoxin, Carbamazepin oder Diphenylhydantoin erhielten, beobachtet (VISTAMEHR S et al 2007, BAYER A et al 1995, LAWRENSON JG 2002). Auch für die Langzeit-Behandlung mit Linezolid sind unter Anderem Farbsehstörungen und bilaterale Gesichtsfelddefekte beschrieben (LI J et al 2008).

2.3.2.2.2 Trübung optischer Medien als Ursache

Eine Linsentrübung (Katarakt) entsteht durch Veränderungen der normalerweise klaren Linsenproteine, seltener durch fehlgebildete Linsenfasern, was zu einer verminderten Lichtdurchlässigkeit und einer starken Streuung des Lichtes führt. Linseneintrübungen absorbieren kurzwelliges Licht, weshalb bei der überwiegend grauen Kerntrübung, welche darüber hinaus die Farbsättigung mindert, alle Farben matt erscheinen. Bei der seltenen bräunlichen Trübung erscheint die Umwelt rötlich. Katarakt in unterschiedlicher Ausprägung kommt bei 95% der über 65 jährigen vor. Frauen sind stärker betroffen als Männer. Die häufigste Form ist die Cataracta senilis (grauer Altersstar), gefolgt von Katarakt bei Diabetes mellitus (Cataracta diabetica). Weitere Formen sind die Katarakt nach Traumata, bei myotonischer Dystrophie, auf Grund einer langandauernden Kortisontherapie, nach Einnahme

von Ergotamin, bei Vergiftung mit Thallium und Naphthalin oder nach intraokularen Eingriffen (GREHN F 2008, SACHSENWEGER M 2002, REIM M 2000).

2.3.2.2.3 Erhöhung des intraokularen Drucks als Ursache

Der intraokulare Druck ist das Resultat der fortwährenden Neubildung und des ständigen Abflusses des Kammerwassers, das im Epithel des Ziliarkörpers gebildet wird (Abb. 3). Bei verstärkter Produktion oder Erschwerung des Kammerwasserabflusses (Verlegung des Kammerwinkels, Reduktion des Abflussvermögens bzw. Erhöhung des Abflusswiderstandes) steigt der Augeninnendruck an. Das Glaukom (grüner Star) ist eine pathologische Tensionslage, die zu einer Gewebsschädigung, insbesondere am Sehnerv, führt. Dabei kann der intraokulare Druck absolut oder relativ zum Druck in der Arteria ophthalmica bzw. im Retina- und Choroideakreislauf zu hoch sein (SACHSENWEGER M 2002 und REIM M 2000).

Abbildung 3

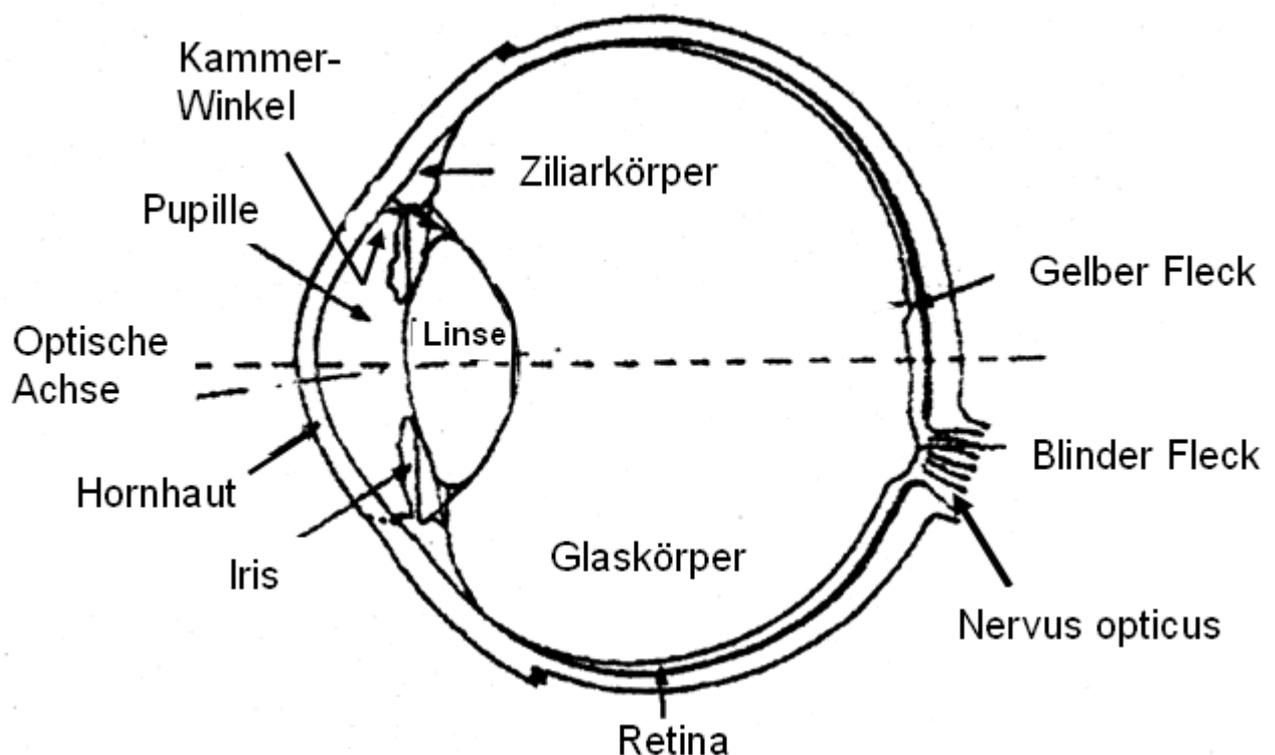


Abb.3: Längsschnitt durch das menschliche Auge

Bei Glaukompatienten kommt es nach Reduktion des Intraokulardruckes durch Trabekulektomie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des Farbsehvermögens um mehr als 20% (MAGACHO L et al 2006). Zudem wurden signifikante Abweichungen bei Farbsehtests im Blau-Bereich bei Patienten mit intraokulärer Hypertension oder primärem Offenwinkelglaukom beschrieben (MÄNTYJÄRVI et al 1992).

2.3.2.2.4 Erkrankung der Retina oder des Nervus opticus als Ursache

Viele Erkrankungen der Retina oder des Nervus opticus wie beispielsweise eine ischämiebedingte Neuropathie, eine seröse Chorioretinopathie oder eine direkte Schädigung der Retina durch lang andauernde Einwirkung von Sonnenlicht führen zu Störungen oder Verlust des Farbsehvermögen (MAARANEN TH 2000, JAGLE H 2004, KALUINY J 2006, FONTAL MR 2007).

2.3.2.2.5 Schädigung der Retina durch internistische Vorerkrankungen als Ursache

Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie ist in den westlichen Industrienationen eine der Hauptursachen erworbener Farbsehstörungen. Beide Krankheitsbilder verursachen oder begünstigen Katarakt und Glaukom, welche wiederum sekundär das Farbsehvermögen beeinflussen. Die diabetische Retinopathie zählt in Mitteleuropa zu den häufigsten Erblindungsursachen. Klinisch unterscheidet man zwischen einer einfachen und einer proliferativen Form:

Die Retinopathia diabetica simplex betrifft besonders jugendliche Diabetiker und kann zu intraretinalen Blutungen, Ödemen, harten Exsudaten, intraretinalen Mikroangiopathien, Mikroaneurysmen, Cotton-Wool-Herden und im Verlauf zu zunehmender Verengung der Arterien führen. Bei Patienten mit früher diabetischer Retinopathie bei einem Diabetes mellitus Typ 1 wurden eine Verminderung im Farbunterscheidungsvermögen, die das kurzwellige Spektrum betrafen und eine Verminderung der Blau-Zapfen-Sensitivität beobachtet.

Die Retinopathia diabetica proliferans kann durch Proliferation von feinen neuen Gefäßen aus der Retina oder von der Papille ausgehend unter anderem zu Komplikationen wie präretinalen Blutungen, Traktionen, Netzhautrissen, Retinoschisis (Spaltung der Netzhaut zwischen Sinnesepithel als äußere Schicht und Nervenfaserschicht mit Gefäßen als innere Schicht) oder einem hämorrhagischen Sekundärglaukom führen. Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie und normaler Sehschärfe wurden signifikant schlechtere Ergebnisse bei der Testung des Blausehvermögens beobachtet. Bei diabetischer Retinopathie kommt es zum

selektiven Untergang von für kurzwelliges Licht empfindlichen Zapfen. Dieser Verlust führt vor allem zu Blaufarbsehstörungen (ONG GL et al 2003, NORK TM et al 2000, GREHN F 2008).

Die arterielle Hypertonie kann zu vielen Schädigungen der Retina führen, die wiederum negativen Einfluss auf das Farbsehvermögen nehmen können. Hierzu gehören retinale Blutungen, Cotton-Wool-Herde, harte Exsudate, Schädigung der Endothelien retinaler Gefäße und somit Affektion der Blut-Retina-Schranke, Thrombusbildung und dadurch Verschluss arterieller Gefäße (MAYER-RÜSENBERG B et al 2007, CHAINE G et al 1983, WONG TY 2006).

2.3.2.2.6 Altersabhängige Veränderungen als Ursache

Alterungsprozesse betreffen das menschliche Auge in vielerlei Hinsicht. Eines der häufigsten Krankheitsbilder ist die Alterskatarakt, die unter anderem Einfluss auf das Farbsehvermögen nimmt. Erworbene Farbsehstörungen im Zusammenhang mit höherem Alter entstehen meist durch Zapfenverlust (direkt oder indirekt durch Zapfenfunktionsstörungen) oder über Störungen des versorgenden Pigmentepithels. Auch ein direkter Schaden des Pigmentepithels kommt dabei in Frage. Weitere Kausalitäten, die im Verlauf des Lebens zu degenerativen retinalen Prozessen führen sind Phototoxizität, Entzündungen und Traumata. Die senile arteriosklerotische Makuladegeneration stellt die Hauptursache altersabhängig herabgesetzter Sehleistung dar. Bei allen Patienten mit unilateraler altersabhängiger Makuladegeneration wurden bei einer computergesteuerten Messung der Farbkontrastsensitivität Störungen des Farbsehvermögens festgestellt (ARDEN GB et al 2004, SACHENWEGER M 2002 und REIM M 2000).

2.4 Visuelle Symptome bei Autoimmunerkrankungen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Bei einer Autoimmunerkrankung kommt es durch eine Störung der Autotoleranz (Toleranz gegenüber körpereigenen Antigenen) zu Immunreaktionen gegen körpereigene Gewebe.

Hierbei können multiple Organsysteme betroffen sein; unter anderem auch das visuelle System. Die schädigenden Prozesse können sich dabei an unterschiedlichen Strukturen des menschlichen Sehsystems abspielen. Eine häufig betroffene Struktur des Auges ist die unter anderem für das Farbsehvermögen verantwortliche Retina (GREGERSON DS 2002).

Bei Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses wurden neben schwerwiegenden Vaskulopathien der retinalen Gefäße, welche in einigen der Fälle in eine proliferative Retinopathie übergangen, eine akute Retinaneurose und ebenso eine direkte Beteiligung des Nervus opticus in Form einer Optikusneuritis oder Optikusatrophie beschrieben (AREVALO JF et al 2002). Personen, welche an einer den Nervus opticus betreffenden Erkrankung litten, wiesen im Gegensatz zu gesunden Individuen häufiger Farbsehstörungen auf, die vor allem die Blauachse betrafen (CHU EC et al 1983). Des Weiteren wurde in Zusammenhang mit dem Krankheitsbild des SLE eine Optikusatrophie, Uveitiden, Keratitiden und Konjunktividen beschrieben (SIVARAJ RR et al 2007, BRYDAK-GODOWSKA J 2007, READ RW 2004, ERMAKOVA NA et al 2001).

Neben einer Katarakt, die sich als Frühsymptom einer progressiven systemischen Sklerodermie entwickeln kann, kann es in manchen Fällen zu kapillären Läsionen im Bereich des Choroideaplexus kommen, welcher das retinale Pigmentepithel versorgt. Dies wurde in post mortem untersuchten Augen von betroffenen Patienten festgestellt (FARKAS, KRAUS A et al 1991).

Degenerationen des retinalen Pigmentepithels wurden auch bei Patienten mit einer Vitiligo oder einer Alopecia areata beschrieben. Bei Mäusen, die homozygote Träger des für die Vitiligo-Mutation zuständigen Mikrophthalmie-Gens waren, wurde ein progressiver Verlust von Photorezeptorzellen und eine Unterbrechung des Kontaktes zwischen dem äußeren Teil der Photorezeptoren und des retinalen Pigmentepithels nachgewiesen (BULBUL BASKAN E et al 2006, BORA N et al 1999).

Bei einer chronischen Polyarthritiden und den ANCA-assoziierten Vaskulitiden wie der Wegenerschen Granulomatose oder der mikroskopischen Panarteriitis wurden neben unkomplizierten Konjunktividen und Keratitiden schwerwiegende choroidale und retinale Ischämien, welche auf dem Boden einer Vaskulitis entstanden waren, beschrieben (GIORDANO N et al 1990, IIDA T et al 2002, PAKROU N et al 2006).

Neben der Keratokonjunktivitis sicca, welche ein Hauptsymptom des Sjögren-Syndroms ist, wurde bei diesem Krankheitsbild in einigen Fällen von einer Neuropathie des Nervus opticus berichtet, was unter anderem zu einer Verschlechterung des Farbsehvermögens bei den betroffenen Patienten führte (BERMAN JL et al 1990, TROJET S et al 2003).

3 Material und Methodik

3.1 Der Farnsworth-Munsell Panel D-15-Test:

Der Farnsworth Panel D-15 Test wurde ursprünglich als Eignungstest für die Marine zur Feststellung angeborener Rot-Grün-Farbsehstörungen entwickelt.

Die gesättigte Standardvariante dieses Tests, ein einfacher Farblegetest, eignet sich zur Feststellung sämtlicher Farbsehstörungen.

Der Testkasten enthält 15 lose auf der Rückseite nummerierte rundliche Farbsteine und zusätzlich einen fixierten blauen Farbstein als Startmarke (Abb. 4). Die zu testenden Personen sind dazu angehalten, die Farben beginnend bei der vorgegebenen Startmarke nach empfundener Farbtonähnlichkeit in der richtigen Reihenfolge einzuordnen.

Abbildung 4



Abb.4: Farnsworth Panel D-15-Testkasten

Der Panel D-15-Farblegetest basiert auf helligkeits- und sättigungsgleichen Munsell-Farben, welche in der sogenannten CIE-Farbtabelle den Weißpunkt auf einer Ellipse umgeben.

Die Commission Internationale de L'Eclairage hat für gesättigte Farbtöne die zweidimensionale Darstellung im CIE-Diagramm entwickelt. Spektralfarblinie und Purpurlinie bilden eine geschlossene Linie und schließen dabei eine Fläche ein, in der sich alle Farbtonqualitäten, die das menschliche Auge erfassen kann, um den „Unpunkt“ Weiß anordnen (Abb. 5).

Abbildung 5

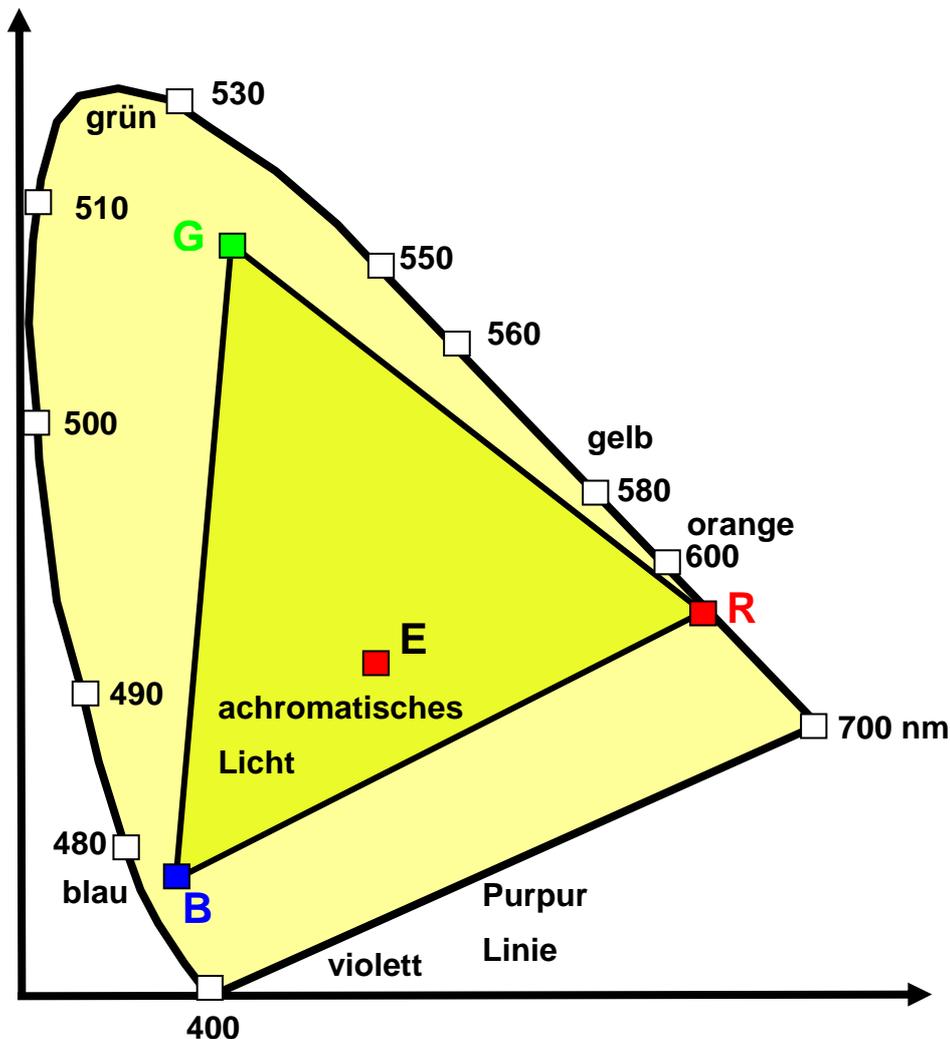


Abb.5: CIE-Diagramm mit Wellenlängen in Nanometer auf der x- und y-Achse und dem aus den B (blau)-, G (grün)- und R (rot)-Punkten bestehendem Farbdreieck. E steht für achromatisches Licht.

Bei Personen mit angeborener Farbsehstörung fehlt ein Sehfärbstoff oder es liegt ein Sehfärbstoffdefekt vor. Ein voll farbtüchtiger so genannter Trichromat verfügt über drei verschiedene Zapfen-Pigmente, Dichromaten über zwei, Monochromaten lediglich über eines.

Es gibt eine Palette von Farben, welche der voll farbtüchtige Trichromat unterscheidet und welche dem Dichromaten als gleich erscheinen. Die vom Dichromaten verwechselten Farbtöne kann man im CIE-Diagramm durch Konfusionslinien verbinden. Für die Dichromasien Protanopie, Deutanopie und Tritanopie gibt es typische Achsen im CIE-Diagramm, zu welchen Verwechslungs- oder Konfusionslinien parallel oder unter geringem Neigungswinkel verlaufen (Abb. 6). Für anomale Trichromasien mit Sehfarbstoffdefekt gilt dasselbe in etwas abgeschwächter Form. Das Prinzip der Konfusionslinien im Diagramm bildet die Basis für die Entwicklung verschiedener Farbsehtests; beispielsweise des Farnsworth Panel D-15 oder der Ishihara-Farbtafeln.

Abbildung 6

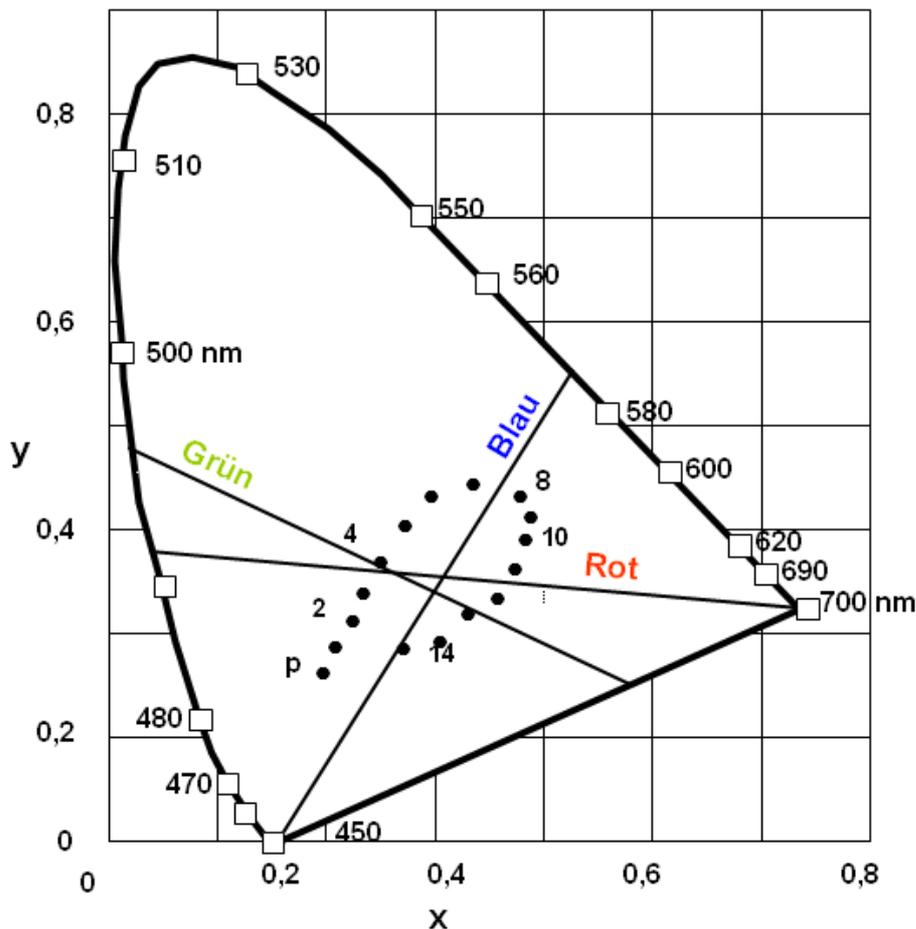


Abb.6: Konfusionsachsen (Rot, Grün und Blau) des Farnsworth Panel D-15-Tests im CIE-Diagramm mit Wellenlängen (in Mikrometern) auf der x- und y-Achse.

Farbwerte mit bestimmter Sättigung und Farbigkeit sind durch Linien in der Reihenfolge, in der die Farbkнопfe gelegt wurden, miteinander verbunden.

Individuen mit Protan (rot)-, Deutan (grün)- bzw. Tritan (blau)-Anomalie/Anopie neigen dazu, typische Anordnungsfehler entlang der sogenannten Konfusionslinien zu machen. Diese

wiederum kreuzen das Zentrum der Ellipse in einem charakteristischen Winkel. Dieser Winkel stellt die Verwechslungsachse eines bestimmten Farbmechanismus dar (COLE BL et al 2003, REIM M 2000, SACHSENWEGER M 2002) (Abb. 7).

Abbildung 7

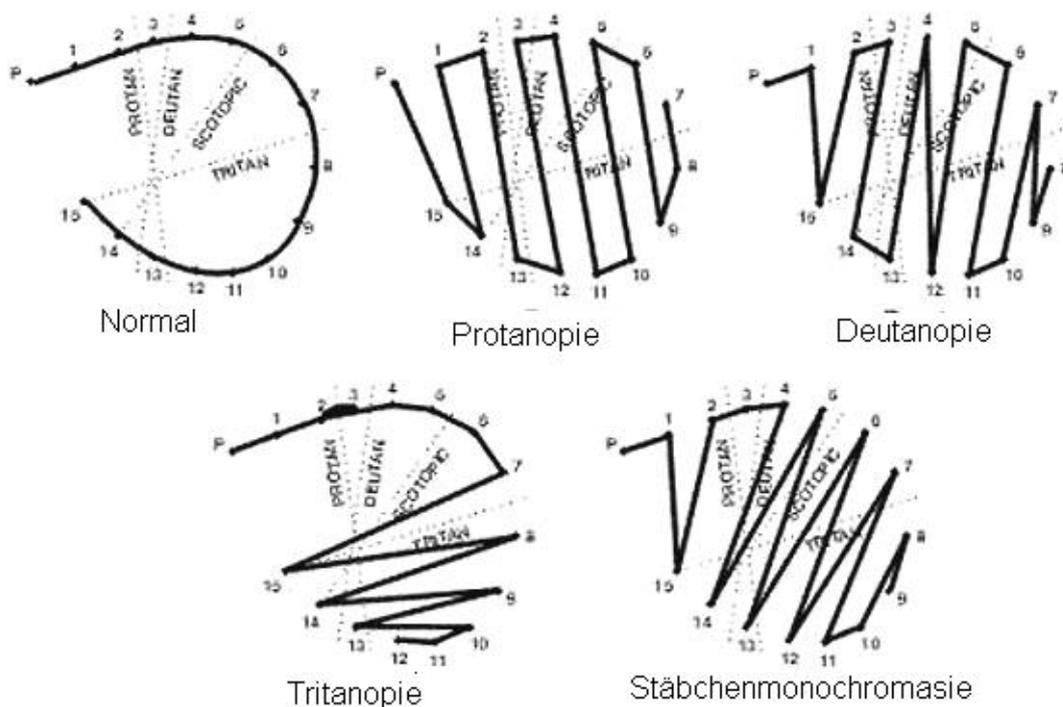


Abb.7: Mögliche Ergebnisse in Anlehnung an Ergebnisse des Farnsworth Panel D-15-Tests (Borish's Clinical Refraction. Philadelphia. WB Saunders Company 1998).

3.2 Beschreibung von Test und Testdurchführung

Der Test wurde entsprechend der erforderlichen Beleuchtungsstandards (genügend helles Tageslicht oder im Licht einer 60-bzw. 100-Watt-Glühlampe) auf einer rein weißen Unterlage als Hintergrund für die darauf positionierten Farbkнопfe durchgeführt. Nachdem die Probanden über die Studie informiert worden waren, wurde der Farnsworth Panel D-15-Testkasten demonstriert und der genaue Ablauf des Tests erläutert. Rechtes und linkes Auge wurden getrennt untersucht, wobei jeweils das nicht zu untersuchende Auge abgedeckt wurde.

Zu Beginn wurde der in korrekter Farbabfolge gefüllte Kasten gezeigt. Daraufhin wurden die Farbköpfe vermischt auf der weißen Unterlage verteilt und der Proband dazu aufgefordert, sie dem subjektiven Farbtonempfinden nach in der richtigen Reihenfolge einzuordnen. Nach dem Einordnen in den Testkasten wurde das Ergebnis mittels des zugehörigen Prüfbogens ermittelt und darauf dokumentiert. Als nächstes wurde das zweite Auge geprüft und das Ergebnis auf demselben Bogen erfasst. Bei fehlerfreier oder gering fehlerhafter erster Testdurchführung wurde kein Wiederholungstest durchgeführt. Bei auffälligem Ergebnis wurde der Proband zur Testwiederholung aufgefordert, deren Ergebnisse auf einem zweiten Bogen notiert wurden.

Um den Grad der Farbsehstörung zu bestimmen wurde eine in von 0 bis 5 Schweregradstufen eingeteilte Tabelle verwendet, welche in Anlehnung an die Fehlerkategorien nach KRASTEL et al 1992 erstellt wurde (Tabelle 3).

Tabelle 3

Schweregrad	Zahl und Art der Fehler	Auswertung	Farbsehstörung
0	kein Fehler	fehlerfrei	/
1	bis zu 3 kleine Fehler oder bis zu 2 mittlere Fehler	geringe Fehler	/
2	3 oder mehr kleine Fehler, 2 oder mehr mittlere Fehler, ein großer Fehler, aber kein Achsenfehler	insignifikant	unbekannt, aber Hinweis auf mögliche FSS
3	ein Achsenfehler	signifikant	isolierter Tritanachsenfehler
4	2 oder mehr Achsenfehler (entlang der selben Achse)	charakteristisch	isolierte Tritanfarbsehstörung
5	Fehler entlang verschiedener Achsen	chaotisch	kombinierte FSS

Tabelle 3: Schweregrade und Arten von Farbsehstörungen

3.3 Statistische Methoden

Alle statistischen Ergebnisse wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (SPSS-GmbH, München) erarbeitet. Zur Absicherung der Resultate wurde eine biometrische Beratung bei Herrn Dr. König im Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums des Saarlandes in Anspruch genommen.

Zur Berechnung der jeweiligen Ergebnisse wurden folgende statistische Tests/Tabellen verwendet: Häufigkeitstabellen, Kreuztabellen, der nichtparametrische Korrelationstest nach Spearman-Rho, der Chi-Quadrat-Test nach Pearson, der exakte Test nach Fisher, der Mann-

Whitney-Test, logistische Regressionen und das Bestimmtheitsmaß R-Quadrat nach Nagelkerke.

3.4 Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv

Im Zeitraum von Mai 2005 bis August 2006 wurde allen in Frage kommenden Patienten der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie und der rheumatologischen Sprechstunde der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg die Teilnahme an einer Untersuchung auf Farbsehtüchtigkeit mit Hilfe des Farnsworth Panel D-15-Testes angeboten. Einschlusskriterium für die prospektive vergleichende Studie war die gesicherte Diagnose einer Autoimmunerkrankung oder einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung (Systemischer Lupus erythematodes, bullöses Pemphigoid, Pemphigus vulgaris, Dermatomyositis, systemische progressive Sklerodermie, Vitiligo, Alopecia areata, Dermatomyositis-Sklerodermie-Overlap-Syndrom, ANCA-assoziierte Vaskulitiden, chronische Polyarthrit, Sjögren-Syndrom, Sharp-Syndrom, Ancylosierende Spondylitis). Ausgeschlossen waren Personen mit schwerer Visuseinschränkung. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie, einer Katarakt oder anderer Vorerkrankungen war kein Ausschlußkriterium, wurde aber mit der zusätzlichen Frage nach der Dauer der jeweiligen Erkrankung auf dem Ergebnisbogen dokumentiert. Zusätzlich wurde das Geburtsdatum, eventuell vorliegende Hyper- bzw. Myopie oder die Kombination von beidem erfragt und ebenfalls eingetragen.

Das Kontrollkollektiv umfasste gezielt nach Alter und Geschlecht ausgesuchte Personen aus meinem Familien-, Freundes- und Bekanntenkreis. Untersuchungsergebnisse, persönliche Daten und Vorerkrankungen wurden in gleicher Weise erfasst. Ein Kollektiv von 100 Patienten (Frauen: n=65; Männer: n=35) wurde mit 100 gesunden bzw. nicht an einer Autoimmunerkrankung leidenden Personen verglichen. Zu jedem einzelnen Patienten passend wurde eine Kontrollperson gleichen Geschlechts und weitgehend gleichen Alters (eine Spanne von drei Jahren plus bzw. minus des Geburtsjahres des Patienten war einzuhalten) ausgewählt. Auf diesem Wege war die Vergleichbarkeit beider Gruppen möglich. Alle Patienten beider Gruppen gehörten der kaukasischen Rasse an.

Im Patientenkollektiv (n=100) litten 52 Patienten an einer chronischen Polyarthrit, 9 an einem bullösen Pemphigoid, 7 an einem systemischen Lupus erythematodes, 6 an einer Dermatomyositis, 6 an einer ANCA-assoziierten Vaskulitis, 5 an einer progressiven systemischen Sklerodermie, 4 an einer ancylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew), 3 an einem Sjögren-Syndrom, 2 an einer Vitiligo, 2 an einem Sharp-Syndrom, 2 an einem

Pemphigus vulgaris, eine Person an einer Alopecia areata und eine an einem Dermatomyositis-Sklerodermie-Overlap-Syndrom.

Das Durchschnittsalter der Gesunden (n=100) lag bei 56,57 Jahren, mit einem Median von 60,00 Jahren bei einer Standardabweichung von 16,391. Das höchste Alter lag in dieser Gruppe bei 86 Jahren, das niedrigste bei 9 Jahren. Für die erkrankten Patienten (n=100) betrug das Alter im Mittel 56,55 Jahre, der Median 59,00 Jahre bei einer Standardabweichung von 16,418 mit dem höchsten Alter von 89 Jahren und dem niedrigsten Alter von 11 Jahren.

Die Studie wurde von der verantwortlichen Ethikkommission bewilligt und sowohl den Kriterien der Deklaration von Helsinki als auch der Good Clinical Practice entsprechend durchgeführt. Alle untersuchten Patienten und Kontrollpersonen erteilten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme.

4 Ergebnisse

Bei der Untersuchung von 100 Patienten und 100 gesunden Kontrollpersonen wiesen 73% der Kontrollpersonen und 66% der Patienten keine Farbsehstörung auf. Jeweils 5% der Kontrollpersonen als auch der Patienten hatten Hinweise auf eine mögliche Farbsehstörung. Ein isolierter Tritanachsenfehler lag bei 18% der Kontrollen und bei 25% der Patienten vor. Bei 3% der Kontrollpersonen und bei 1% der Patienten ergab sich eine isolierte Tritanfarbsehstörung. Eine kombinierte Farbsehstörung kam bei 1% der gesunden Kontrollen und 3% der Patienten vor. Die Ergebnisse der Untersuchung sind gemäß der Einteilung nach Krastel et al. in Tabelle 4 verzeichnet.

Tabelle 4

Farbsehstörung	Schweregrad	Zahl u. Art der Fehler	Kontrollen (in %)	Patienten (in %)
keine	0	keine	66	57
keine	1	bis zu drei kleine Fehler oder bis zu zwei mittlere Fehler	7	9
unbekannt, aber Hinweis auf mögliche Farbsehstörung	2	drei oder mehr kleine Fehler; zwei oder mehr mittlere Fehler; ein großer Fehler aber kein Achsenfehler	5	5
isolierter Tritanachsenfehler	3	ein Achsenfehler	18	25
isolierte Tritanfarbsehstörung	4	2 oder mehr Achsenfehler (entlang der selben Achse)	3	1
kombinierte Farbsehstörung	5	Fehler entlang verschiedener Achsen	1	3
Summe			n=100	n=100

Tabelle 4: Ergebnisübersicht

4.1 Häufigkeiten

Von allen untersuchten Probanden (n=200) ließ sich bei 123 (61,5%) der Schweregrad 0, bei 16 (8%) der Schweregrad 1, bei 10 (5%) der Schweregrad 2, bei 43 (21,5%) der Schweregrad 3 und jeweils bei 4 Probanden (2%) der Schweregrad 4 und 5 feststellen.

Abbildung 8

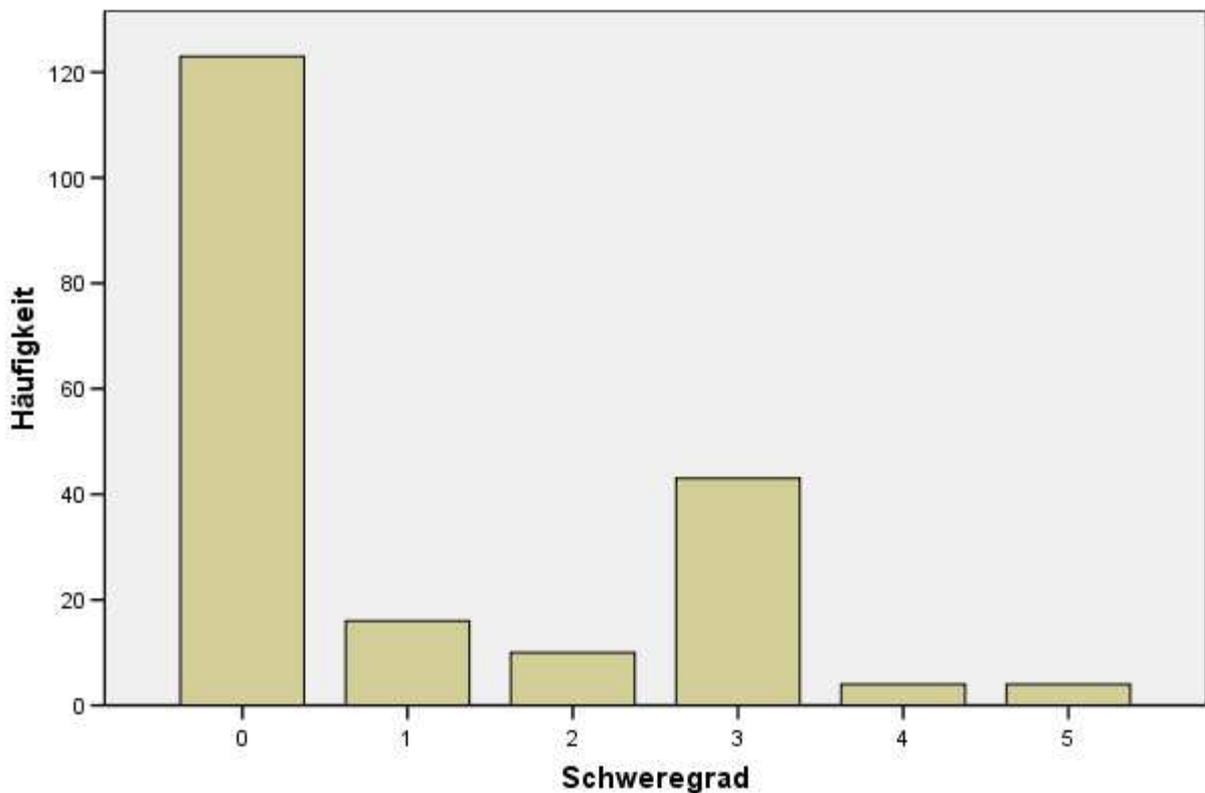


Abb.8: Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung des Schweregrades 0-5 (alle Probanden, n=200).

Von allen getesteten gesunden Kontrollpersonen (n=100) hatten 66 den Schweregrad 0, 7 den Schweregrad 1, 5 den Schweregrad 2, 18 den Schweregrad 3, 3 den Schweregrad 4 und einer den Schweregrad 5.

Bei den Patienten hatten 57 Individuen den Schweregrad 0, 9 den Schweregrad 1, 5 den Schweregrad 2, 25 den Schweregrad 3, einer den Schweregrad 4 und 3 den Schweregrad 5.

4.2 Ergebnisse Kreuztabellen

4.2.1 Kreuztabelle in Bezug auf Schweregrad und Vorliegen einer Autoimmunerkrankung:

Bei 29 Kontrollpersonen und 37 Patienten wurde ein Schweregrad zwischen 2 und 5 festgestellt. 71 Kontrollpersonen und 63 Patienten hatten den Schweregrad 0 oder 1 (Tabelle 5 im Anhang). Es ergaben sich folgende Ergebnisse bei den Chi-Quadrat-Tests:

Chi-Quadrat nach Pearson 1,447, der exakte Test nach Fisher ergab jeweils eine exakte Signifikanz von 0,292 (zweiseitig) und 0,146 (einseitig). Der Zusammenhang linear-mit-linear ergab einen Wert von 1,440. Die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe waren somit statistisch nicht signifikant.

Abbildung 9

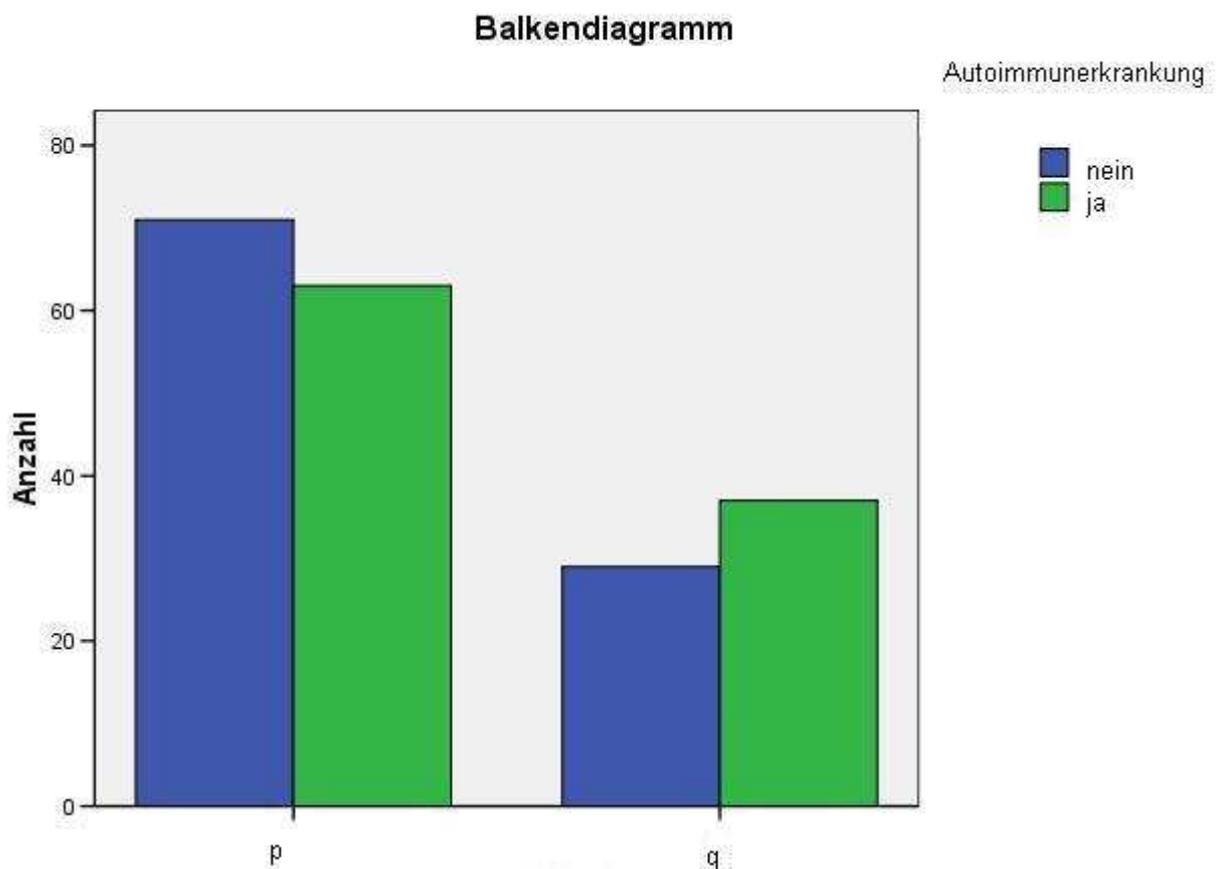


Abb.9: Balkendiagramm Schweregrad/Vorliegen einer Autoimmunerkrankung mit x-Achse: p=Schweregrad 0 oder 1, bzw. q=Schweregrad 2-5; y-Achse: absolute Probandenzahlen.

Blaue Balken: es liegt keine Autoimmunerkrankung vor, grüne Balken: es liegt eine Autoimmunerkrankung vor.

4.2.2 Kreuztabelle aller Probanden (n=200) in Bezug auf Schweregrad und Geschlecht

96 Frauen hatten einen Schweregrad von 0 oder 1, die restlichen 34 Frauen einen Schweregrad zwischen 2 und 5 (Tabelle 6 im Anhang und Abb. 10)

Von den Männern hatten 38 einen Schweregrad von 0 oder 1 und 32 einen Schweregrad zwischen 2 und 5 (Tabelle 6 im Anhang und Abb. 10).

Die Chi-Quadrat-Tests ergaben folgende Werte:

Chi-Quadrat nach Pearson 7,874, der exakte Test nach Fisher ergab jeweils eine exakte Signifikanz von 0,007 (zweiseitig) und 0,004 (einseitig).

Der Zusammenhang linear-mit-linear ergab einen Wert von 7,834.

Somit zeigt sich den Schweregrad und das Geschlecht betreffend eine mittelstarke Signifikanz. Männer schneiden in dieser Stichprobe signifikant schlechter beim Farnsworth Panel D-15-Test ab, als Frauen.

Abbildung 10

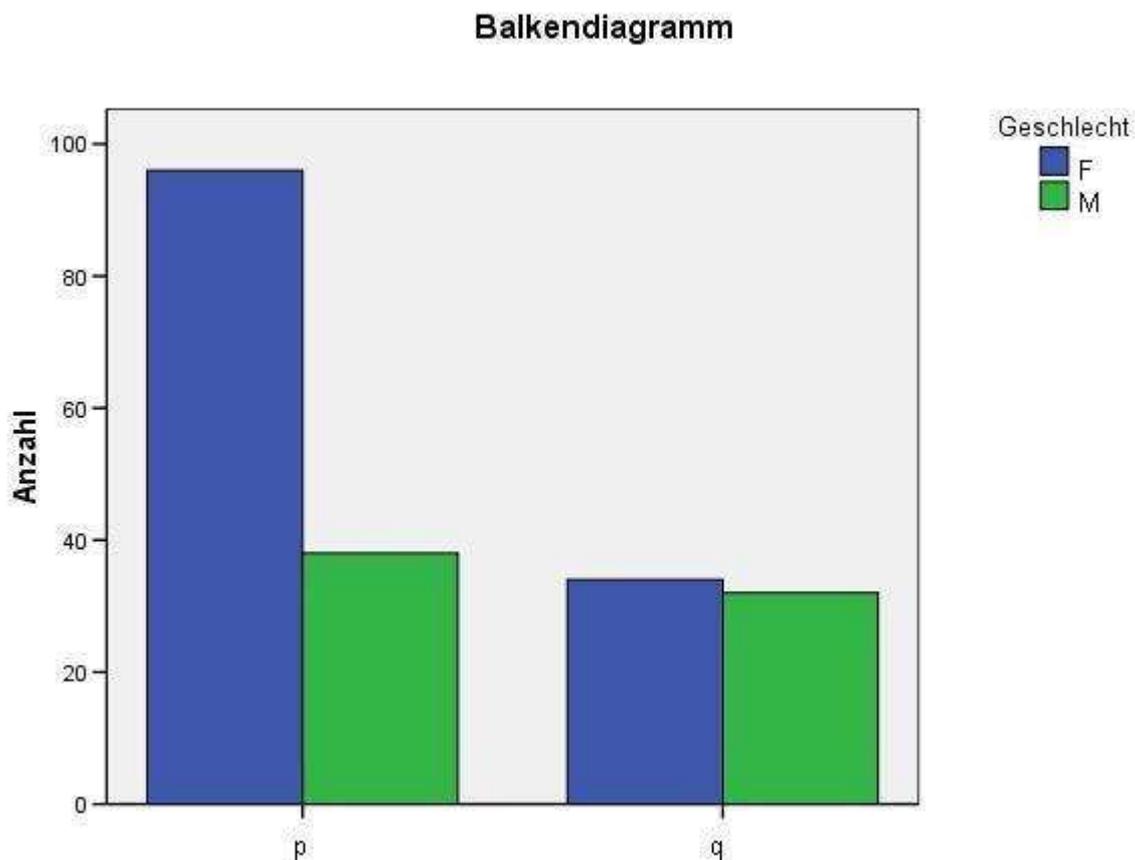


Abb.10: Balkendiagramm Schweregrad/Geschlecht mit x-Achse: p=Schweregrad 0 der 1, bzw. q=Schweregrad 2-5; x-Achse: absolute Probandenzahlen. Blaue Balken: Frauen, grüne Balken: Männer.

4.2.3 Kreuztabelle in Bezug auf Schweregrad und Alter aller Probanden (n=200)

174 Probanden waren 75 Jahre und jünger, 26 Probanden älter als 75 Jahre.

121 Probanden mit 75 Jahren oder jünger hatten einen Schweregrad von 0 oder 1, 53 aus dieser Gruppe einen Schweregrad von 2 bis 5 (Tabelle 7 im Anhang und Abb. 11).

13 Probanden älter als 75 hatten einen Schweregrad von 0 oder 1 und ebenfalls 13 Probanden aus der gleichen Gruppe einen Schweregrad von 2 bis 5 (Tabelle 7 im Anhang und Abb. 11).

Es ergaben sich folgende Ergebnisse bei den Chi-Quadrat-Tests:

Chi-Quadrat nach Pearson 3,906, der exakte Test nach Fisher zeigte eine exakte Signifikanz von 0,072 (zweiseitig) und 0,042 (einseitig).

Der linear-mit-lineare Zusammenhang war 3,887.

In dieser Stichprobe schneiden Probanden im Alter über 75 Jahren signifikant schlechter ab als jüngere.

Abbildung 11

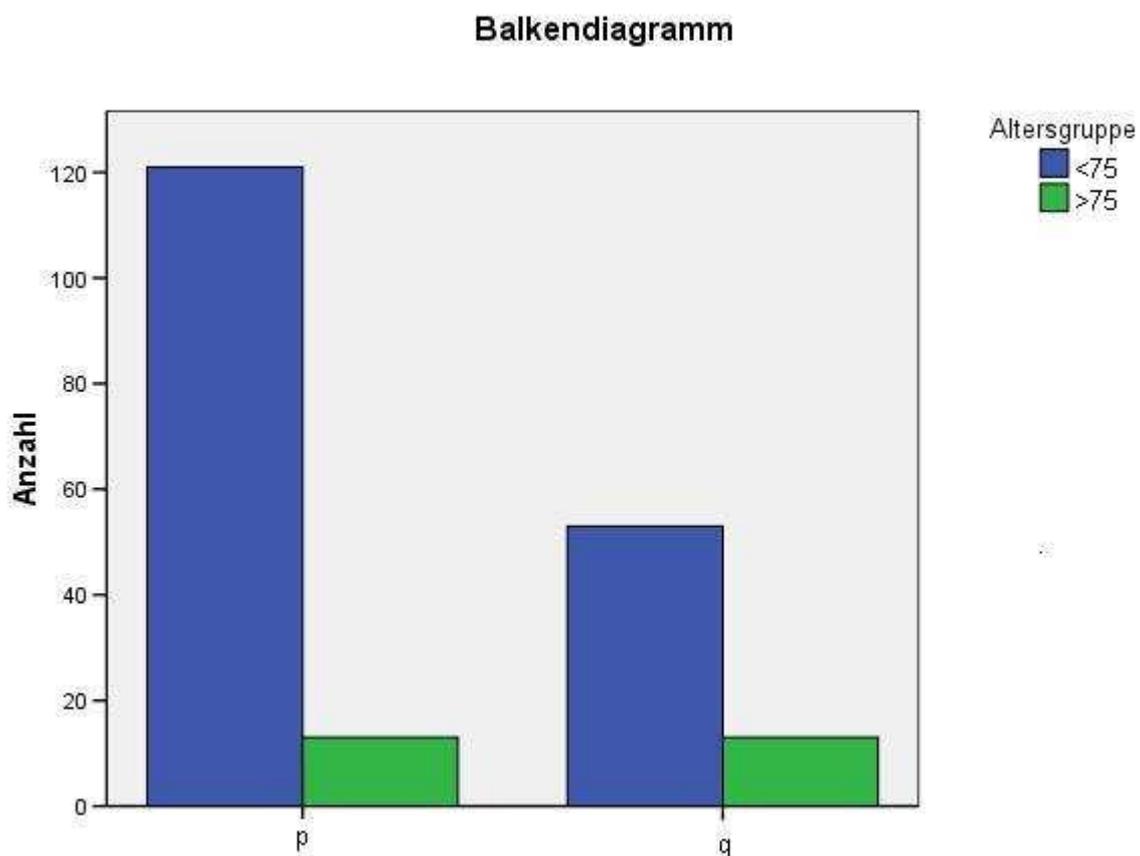


Abb.11: Balkendiagramm Schweregrad/Altersgruppe mit x-Achse: p= Schweregrad 0 der 1, bzw. q= Schweregrad 2-5; y-Achse: absolute Probandenzahlen. Blaue Balken: Probanden 75 Jahre oder jünger, grüne Balken: Probanden älter als 75 Jahre.

4.2.4 Kreuztabelle Schweregrad/Diagnose

Von allen getesteten gesunden Probanden (n=100) hatten 73 (73%) einen Schweregrad von 0 oder 1, die restlichen 27 (27%) einen von Schweregrad von 2-5. Von den insgesamt 51 Patienten mit der Diagnose einer Autoimmunerkrankung (alle Erkrankten mit Ausnahme derer, die an einer chronischen Polyarthrititis litten) hatten 31 (60,8%) einen Schweregrad von 0 oder 1, und 20 (39,2%) einen Schweregrad zwischen 2 und 5. Bei den 49 Patienten mit der Diagnose einer chronischen Polyarthrititis wurde bei 35 (71,4%) Individuen ein Schweregrad von 0 oder 1 festgestellt, bei den restlichen 14 (28,6%) ein Schweregrad von 2-5 (Abb. 12).

Es liegen die Chi-Quadrat-Tests betreffend keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor ($p=0,652$).

Abbildung 12

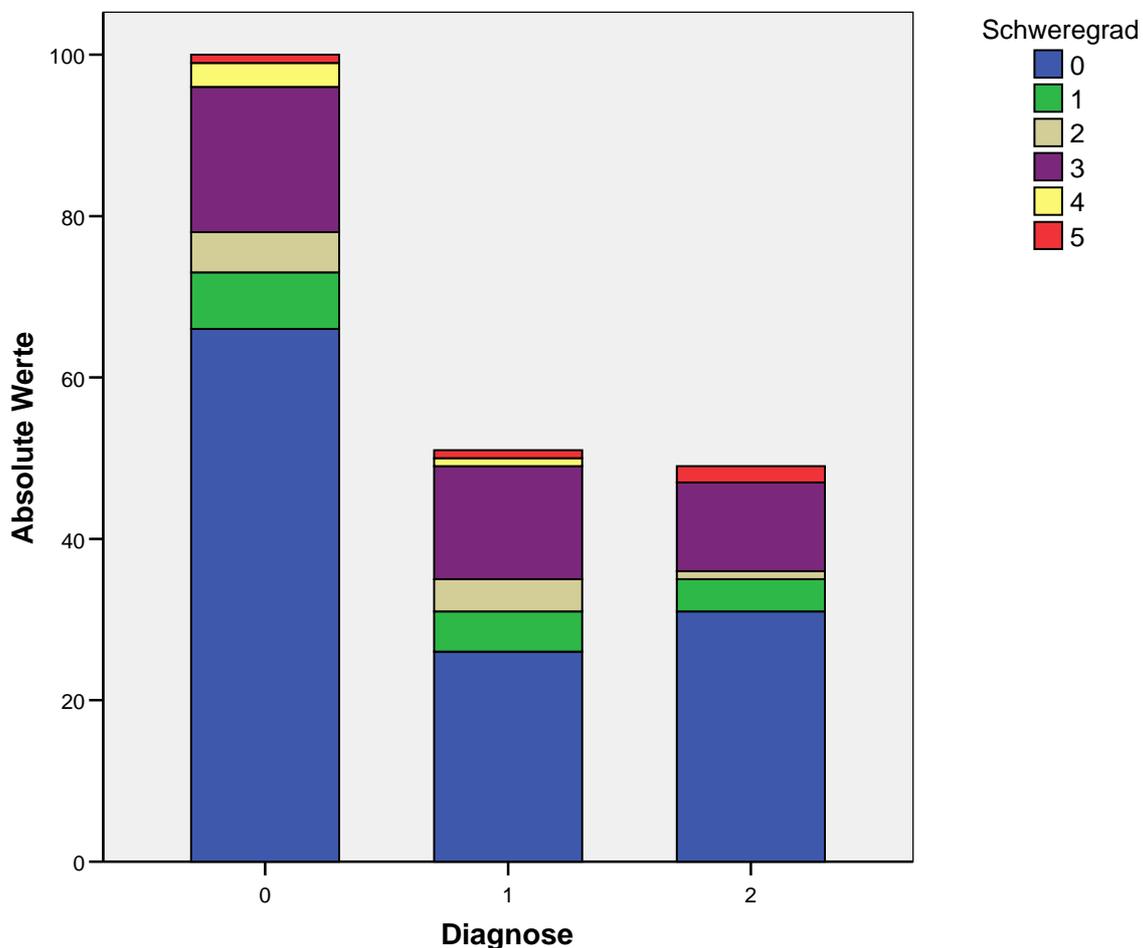


Abb.12: Stapeldiagramm Schweregrad/Diagnose mit x-Achse: Diagnose 0=gesunde Probanden, Diagnose1=Probanden mit einer Autoimmunerkrankung, Diagnose 2=Probanden mit einer chronischen Polyarthrititis; x-Achse: absolute Probandenzahlen. Blau: Schweregrad (S) 0, grün: S 1, grau: S 2, lila: S 3, gelb: S 4 und rot: S 5.

4.2.5 Ergebnisse Kreuztabellen in Bezug auf Schweregrad und Diabetes/Hypertonus oder Katarakt

Von den 200 Probanden hatten 9 einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus, davon 8 einen, der seit weniger als 10 Jahren bestand und ein Proband einen, welcher seit mehr als 10 Jahren bestand.

78 Probanden hatten einen arteriellen Hypertonus, bei 62 davon bestand dieser seit weniger als 10 Jahren, bei 16 Probanden seit mehr als 10 Jahren.

27 Probanden litten an einer Katarakt, 25 davon waren bereits daran operiert und bei 2 Probanden war die Katarakt noch nicht operiert worden. Bei allen drei Kreuztabellen, welche sich auf den Schweregrad mit jeweils Diabetes ($p=0,8$), Hypertonus ($p=0,1$) oder Katarakt ($p=0,1$) bezogen, waren auf Grund der zu geringen Datenmenge alle Ergebnisse nicht statistisch signifikant, d.h. es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen untersuchten Personen mit bzw. ohne Diabetes, Hypertonus oder Katarakt gefunden werden.

4.3 Nichtparametrische Tests

4.3.1 Mann-Whitney-Test Schweregrad/Geschlecht (alle Probanden):

Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei allen getesteten Probanden ($p=0,01$) zwischen den beiden Geschlechtern in Bezug auf den Schweregrad, wobei Männer einen höheren Schweregrad und somit ein schlechteres Ergebnis erzielten (Tabelle 8 im Anhang).

4.4 Nichtparametrische Korrelationen

Bei der nichtparametrischen Korrelation der Merkmale Schweregrad und Alter ergibt sich ein mittelstarker positiver Zusammenhang (Spearman-Rho: 0,429) auf einem 1%igen Signifikanzniveau ($p=0,01$) (Tabelle 9 im Anhang). Die Probanden schnitten schlechter ab, je älter sie waren. Bei der Korrelation der Merkmale Schweregrad und Geschlecht ergibt sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang (Spearman-Rho: 0,264) auf einem 1%igen Signifikanzniveau ($p=0,01$). Wie sich zuvor in der Kreuztabelle in Bezug auf Schweregrad und Geschlecht zeigte, sind in diesem Fall die männlichen Probanden, diejenigen welche im Gegensatz zu den Frauen schlechter abschneiden (Tabelle 10 im Anhang).

4.5 Logistische Regression

Das Merkmal Schweregrad wurde mit Hilfe einer logistischen Regression beschrieben. Als Regressoren wurden die Variablen Alter, Geschlecht und das Vorliegen einer

Autoimmunerkrankung verwendet. Analog zu den Ergebnissen der Korrelationszusammenhänge nach Spearman-Rho wurde für die Variablen Alter und Geschlecht ein positiver Regressionskoeffizient geschätzt, wobei der Regressionskoeffizient für Alter sich auf allen üblichen Niveaus als statistisch signifikant erwies ($p=0,01$) und der Koeffizient für Geschlecht auf einem 5%igen Niveau signifikant ist ($p=0,028$). Der Korrelationskoeffizient für die Variable Vorliegen einer Autoimmunerkrankung war ebenfalls positiv, erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant ($p=0,2$) mit einer odds ratio von 1,512 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,803-2,846 (Tabelle 11 im Anhang).

Bei dem Überblick über die Schätzgüte des Gesamtmodells bzw. den Gesamtzusammenhang von Merkmal und Variablen ergab sich ein Bestimmtheitsmaß R-Quadrat (nach Nagelkerke) von 16,8% und ein Gesamtprozentsatz von 67,5% (Erklärungskraft). Dies zeigt, dass das Merkmal Schweregrad durch die Variablen Alter, Geschlecht und das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung beeinflusst wird (Tabelle 12 und 13 im Anhang).

5 Diskussion

Viele Autoimmunerkrankungen und entzündlich-rheumatische Erkrankungen können neben krankheitstypischen Symptomen zu Sehstörungen und Schädigungen des visuellen Systems führen. Die schädigenden Prozesse können sich dabei an unterschiedlichen Strukturen des Auges und den nachgeordneten neuronalen Strukturen abspielen. Seh- und Farbsehstörungen wurden in der Vergangenheit wiederholt bei Patienten mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen beschrieben. Über die genaue Inzidenz von Farbsehstörungen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen gibt es jedoch keine konkreten Angaben.

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) können Erweiterungen der retinalen Gefäße, Phlebitiden, Periphlebitiden, Hämorrhagien und Cotton-Wool-Herde, Optikusatrophien, Uveitiden, Keratitiden und Konjunktivitiden auftreten (SIVARAJ RR et al 2007, BRYDAK-GODOWSKA J 2007, READ RW 2004, ERMAKOVA NA et al 2001).

Auch bei einer Dermatomyositis kann es zu einer Mitbeteiligung des Auges kommen, welche sich in erythematösen Lidödemen, Schmerzen im Bereich der Orbita und schweren Visusverlusten, die durch eine Retinopathie oder Neuropathie des Nervus opticus bedingt sind, äußern (KOKOTOS P et al 2005, VENKATESH P et al 2007).

Eine okuläre Beteiligung bei Patienten mit einer systemischen Sklerodermie (PSS) kann sich in Form einer Keratokonjunktivitis sicca, einer progressiven konjunktivalen Abflachung, einer ulzerierenden Keratitis und verengten Lidern zeigen. Außerdem ist eine Katarakt als mögliches Frühsymptom einer PSS beschrieben (SII F et al 2004).

Bei Patienten, die an einer Vitiligo leiden, kann es zu Uveitiden, Pigmentdefekten der Iris und Retina, Atrophien im Bereich des Nervus opticus und des retinalen Pigmentepithels kommen, was sich unter anderem in Nachtblindheit äußern kann (BISWAS G et al 2003, ALBERT DM et al 1983, BUBUL BASKAN E et al 2006).

Bei Pemphigus vulgaris kann es in seltenen Fällen zu einer Augenbeteiligung in Form von ödematösen Indurationen im Bereich der Lider oder multiplen Erosionen der Konjunktiven kommen (DAOUD et al 2005, LIFSHITZ T et al 2004).

Okuläre Manifestationen bei einer Alopecia areata können in Form von Uveitiden, einer chorioretinalen Degeneration, hypopigmentierten Arealen im Bereich der Iris und des retinalen Pigmentepithels und punktförmigen Linsentrübungen manifest werden (RECUPERO SM et al 1999).

In der Gruppe der Autoimmun-Vaskulitiden kann es sowohl bei der Wegenerschen Granulomatose als auch bei einem Churg-Strauss-Syndrom zu bilateralen Visusverlusten aufgrund eines arteriellen Verschlusses im Bereich der Retina kommen. Bei der Wegenerschen Granulomatose wurden zusätzlich auch venöse Verschlüsse und eine Neuropathie des Nervus opticus beschrieben. Außerdem kann es bei Churg-Strauss-Syndrom zur Bildung von konjunktivalen Knötchen kommen (KHURMA V et al 2005, KOENIG M et al 2007, MARGOLIS R 2007, HAMANN S 2006).

Eines der Hauptsymptome eines Sjögren Syndroms ist die Keratokonjunktivitis sicca. Daneben sind vereinzelt Fälle von schmerzlosen bilateralen Visusverlusten bei Neuropathie des Nervus opticus und corneale Ulzera beschrieben (TILCH DA et al 2007, POURNARAS JA et al 2007, TROJET S et al 2003).

Bei Patienten mit einem Sharp-Syndrom kann es zu okklusiven Vaskulitiden im Bereich der retinalen Gefäße kommen. Auch das Entstehen von Glaskörperblutungen ist beschrieben (MIMURA T et al 2005, MARGOLIS R et al 2007).

Eine Beteiligung der Augen bei einer chronischen Polyarthrits kommt häufig in Form einer Keratokonjunktivitis vor. Ferner wurden in einigen Fällen Vaskulitiden im Bereich retinaler Gefäße beschrieben (ARISTODEMOU P et al 2006, FUJITA M et al 2005, MATSUO T et al 1997, REDDY SC et al 1996). Häufig können zum Teil schwere Farbsehstörungen bei Patienten mit chronischer Polyarthrits in Folge einer Langzeittherapie mit Chloroquin oder Hydrochloroquin beobachtet werden, die durch eine medikamentös induzierte Retinopathie bedingt sind (INGSTER-MOATI I et al 2006, ELDER M et al 2006).

Eine ancylosierende Spondylitis führt bei 25% der Betroffenen zu einer Iritis. Daneben kann es in einigen Fällen zu einer Augenbeteiligung in Form einer akuten oder chronischen Uveitis, Skleritis oder eines Makulaödems kommen (MONNET D et al 2006, ANSHU A et al 2007).

Unter der Vielzahl der aufgeführten Strukturen des visuellen Systems, welche bei Autoimmunerkrankungen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen mitbetroffen sein können, stehen im Speziellen Schäden im Bereich der Retina und des Nervus opticus im Vordergrund, da diese für die menschliche Farbwahrnehmung verantwortlich sind (COROIM et al 2007, STAINES DR 2008, JAGLE H 2004).

Ziel der vorliegenden Arbeit war aus diesem Grund die Untersuchung eines größeren Kollektivs von Patienten mit Autoimmunerkrankungen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen auf das Vorliegen von Farbsehstörungen unter Verwendung des Farnsworth-Panel D-15 Tests.

Die Auswertung der Testergebnisse ergab, dass es sich bei allen in dieser Studie mit dem Farnsworth Panel D-15 Farblegetest nachgewiesenen Störungen um Blaufarbsehstörungen handelte. Eine Rot- oder Grünsehstörung wurde in keinem der Fälle nachgewiesen. Es muss angenommen werden, dass es sich in allen Fällen um erworbene Farbsehstörungen handelt, da erworbene im Gegensatz zu angeborenen Farbsehstörungen meist die Tritanachse betreffen (GOBBA F et al 2003, MUTTRAY A et 1997, IREGERN A et al 2002, SWANSON WH et al 2003). Erworbene Blaufarbsehstörungen wurden in der Vergangenheit auch gehäuft bei Patienten mit malignem Melanom nachgewiesen, die Häufigkeit des Auftretens dieser Veränderungen nahm mit steigendem Tumorstadium zu (PFÖHLER C et al 2006). Die betroffenen Melanompatienten hatten im Vorfeld, genau wie die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Probanden, keinerlei subjektive Farbsehstörungen angegeben. Als möglicher Pathomechanismus für die Entstehung von Farbsehstörungen bei Melanompatienten wird die Bildung von anti-tumoralen Antikörpern angenommen, die mit Epitopen in der Retina kreuzreagieren und so zu einer Störung oder Unterbindung der Signaltransduktion in retinalen Zellen führen (WEINSTEIN JM et al 1994, LEI B et al 2000, PFÖHLER C et al 2006, PFÖHLER C et al 2007). Im Falle von Melanompatienten ist die Ursache der Antikörperbildung möglicherweise auf das Vorliegen einer subklinischen Form der Melanom-assoziierten Retinopathie (MAR), einem paraneoplastischen Syndrom bei Patienten mit malignem Melanom, das ebenfalls als paraneoplastisches Autoimmunsyndrom erachtet werden kann, zurückzuführen. Grundsätzlich ist es denkbar, dass ähnliche Prozesse auch im Rahmen verschiedener Autoimmunerkrankungen oder entzündlich-rheumatischer Erkrankungen ablaufen, zumal bei Patienten mit SLE und anderen systemischen

Autoimmunerkrankungen Autoantikörper gegen retinale Antigene nachgewiesen wurden (HECKENLIVELY JR et al 2000, MIZENER JB et al 1997).

Die weitere Auswertung der Testergebnisse ergab, dass Probanden, die älter als 75 Jahre waren, statistisch signifikant schlechter abschnitten als jüngere, unabhängig davon, ob es sich um Personen aus der Patienten- oder Kontrollgruppe handelte. Diese Beobachtung wurde ebenfalls bereits in der Screeninguntersuchung von Melanompatienten ohne subjektive Sehstörungen gemacht, die zeigen konnte, dass ein höheres Lebensalter sowohl für Melanompatienten als auch für die gesunden Kontrollen einen verschlechternden Einfluss auf das Testergebnis hat (PFÖHLER C et al 2006). Das Alter konnte somit erneut als wichtiger Einflussfaktor auf das Ergebnis bei der Durchführung des Farnsworth Panel D-15 Tests identifiziert werden und schränkt die Anwendung des Tests an Kollektiven, in denen sich ältere Testpersonen finden, ein.

Erstaunlicherweise wiesen in der vorliegenden Untersuchung männliche Probanden, ebenfalls unabhängig davon, ob es sich um Patienten oder um Gesunde handelte, signifikant häufiger Blaufarbsehstörungen auf. Die Ursache des schlechteren Abschneidens von Männern muss unklar bleiben, da auch nach intensiver Literaturrecherche keine Hinweise auf eine Prädisposition des männlichen Geschlechtes für Blaufarbsehstörungen gefunden werden konnte.

Insgesamt ergab die statistische Auswertung dieser Studie keinen Anhalt für das vermehrte Auftreten von Farbsehstörungen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder Erkrankungen aus dem entzündlich-rheumatischen Formenkreis, wenngleich die Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Autoimmunerkrankung und einem Testergebnis mit höherer Fehlerzahl zwar positiv, jedoch nicht statistisch signifikant war.

Die Ursache, dass keine nennenswerten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe aufgezeigt werden konnten, könnte zum einen an der Vielzahl der untersuchten Erkrankungen liegen. Außerdem sind im Speziellen bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid in der Literatur keine Sehstörungen, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung zu sehen sind, beschrieben worden. Daneben kommt als weiterer Grund die geringe Größe des untersuchten Patientenkollektivs hinzu. Zukünftige Untersuchungen im Hinblick auf die Inzidenz von Farbsehstörungen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen

und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen müssten sich folglich auf eine kleinere Anzahl an Erkrankungen in einem größeren Kollektiv beschränken. In erster Linie sollten bei zukünftigen Untersuchungen Erkrankungen, für die in der Literatur keine begleitenden Sehstörungen beschrieben wurden, ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend stellt die vorliegende Untersuchung eine orientierende Screeninguntersuchung von Patienten mit Autoimmunerkrankungen und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen auf das Vorliegen von krankheitsassoziierten Farbsehstörungen dar. Hinweise für ein überdurchschnittlich häufigeres Vorkommen von insbesondere Blaufarbsehstörungen ergaben sich jedoch nicht, möglicherweise handelt es sich bei den in der Literatur beschriebenen Fällen eher um Einzelfälle als um wiederholt und häufiger auftretende Phänomene. Grundsätzlich stellt jedoch der Farnsworth Panel D-15 Test ein einfaches, kostengünstiges und nicht-invasives Instrument zur Detektion erworbener Farbsehstörungen dar, das insbesondere zur Verlaufskontrolle subklinischer und klinischer Farbsehstörungen gut geeignet ist.

6 Literaturverzeichnis

1. ALBERT DM, WAGONER MD, PRUETT RC, NORDLUND JJ, LERNER AB (1983) Vitiligo and disorders of retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 67:153-156
2. ALSALEH J, JASSIM V, ELSAYED M, SALEH N, HARB D (2008) Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. *Lupus* 17:62-66
3. ALTMAN A, SZYPER-KRAVITZ M, SCHOENFELD Y (2008) HBV vaccine and dermatomyositis: is there an association? *Rheumatol Int* 28:609-612
4. AMERIO P, TRACANNA M, DE REMIGIS P, BETTERLE C, VIANALE L, MARRA ME, DI ROLLO D, CAPIZZI R, FELICIANI C, TULLI A (2006) Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. *Clin Exp Dermatol* 31:746-749
5. ANSHU A, CHEE SP, (2007) Posterior scleritis and its association with HLA-B27 haplotype. *Ophthalmologica* 221:275-278
6. ARDEN GB, WOLF JE (2004) Colour vision testing as an aid to diagnosis and management of age related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 88:1180-1185
7. AREVALO JF, LOWDER CY, MUCI-MENDOZA R (2002) Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol* 13:404-410
8. ARINGER M, STEINER G, SMOLEN JS (2005) Does mixed connective tissue disease exist? Yes. *Rheum Dis Clin North Am* 31:411-420
9. ARISTODEMOU P, STANFORD M (2006) Therapy insight: The recognition and treatment of retinal manifestations of systemic vasculitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:443-451
10. ATASSI MZ, CASALI P (2008) Molecular mechanism of autoimmunity. *Autoimmunity* 41:123-132
11. BAKER B S (2007) *Skin Immune Mechanisms in Health and Disease*. Garner Press, Beckenham, UK
12. BAYER A, THIEL HJ, ZRENNER E, PAULUS E, RIED S, SCHMITT D (1995) Sensitive physiologic perceptual tests for ocular side effects of drugs exemplified by various anticonvulsants. *Ophthalmol* 92:182-190
13. BENVENISTE O, DUBOURG O, HERSON S (2007) New classifications and pathophysiology of the inflammatory myopathies. *Rev med interne* 28:603-612

14. BERMAN JL, KASHII S, TRACHTMAN MS, BURDE RM (1990) Optic neuropathy and central nervous system disease secondary to Sjögren's syndrome in a child. *Ophthalmology* 97:1606-1609
15. BISWAS G, BARBHUIYA JM, BISWAS MC, ISLAM MN, DUTTA S (2003) Clinical pattern of ocular manifestations in vitiligo. *J Ind Med Assoc* 101:478-480
16. BORA N, DEFOE D, SMITH SB (1999) Evidence of decreased adhesion between the neural retina and retinal pigment epithelium of the microphthalmia (Vitiligo) mutant mouse. *Cell Tissue Res* 295:65-75
17. BORKOWSKI LM, GROVER S, FISHMAN GA, JAMPOL LM (2001) Retinal findings in melanoma-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 132:273-275
18. BRIANI C, DORIA A, SARZI-PUTTINI P, DALAKAS MC (2006) Update on idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 39:161-170
19. BRYDAK-GODOWSKA J (2007) General ocular symptoms in systemic lupus erythematosus (SLE). *Klin Oczna* 109:68-70
20. BUBUL BASKAN E, BAYKARA M, ERCAN I, TUNALI S, YUCEL A (2006) Vitiligo and ocular findings: a study on possible associations. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 20:829-833
21. BÜHL (2006) SPSS Version 14. Einführung in die moderne Datenanalyse. 10. Auflage, Pearson Verlag
22. CALGÜNERI M, URETEN K, AKIF ÖZTÜRK M, ONAT AM, ERTENLI I, KIRAZ S, AKDOGAN A (2006) Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 24:305-308
23. CEHNG SW, KOBAYASHI M, KINOSHITA-KURODA K, AMAGAI M, NISHIKAVA T (2002) Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmoglein 1 and 3. *Br J Dermatol* 147:261-265
24. CELIKBILEK M, ELSURER R, AFSAR B, OZDEMIR HB, SEZER S, OZDEMIR NF (2007) Mixed connective tissue disease: a case with scleroderma renal crisis following abortion. *Clin Rheumatol* 26:1545-1547
25. CHAINE G, KOHNER EM (1983) Hypertensive retinopathy. *J Fr Ophthalmol* 6:995-1005
26. CHEN KR, CARLSON JA (2008) Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 9:71-92

27. CHU FC, REINGOLD DB, COGAN DG, HUNT SM, YOUNG DH (1983) Clinical studies of color vision with Gunkel's chromatograph. *Arch Ophthalmol* 101:1232-1235
28. CIESLIK P, HRYCEK A, KLUCINSKI P (2008) Vasculopathy and vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Pol Arch Med Wewn* 118:57-63
29. COLE BL, ORENSTEIN JM (2003) Does the Farnsworth D15 Test predict the ability to name colours? *Clin Exp Optom* 86:221-229
30. COROI M, BONTAS E, DEFRANCESCHI M, BARTOS D, DOROBANTU M (2007) Ocular manifestations of antiphospholipid (Hughes)' syndrome-minor features? *Oftalmologia* 51:16-22
31. DANESHPAZHOOH M, CHAMS-DAVATCHI C, KHAMESIPOUR A, MANSOORI P, TAHERI A, FIROOZ A, MORTAZAVI H, ESMAILI N, DOWLATI Y (2007) Desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunoabsorbent assay in Iranian patients with pemphigus vulgaris: correlation with phenotype, severity and disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 21:1319-1324
32. DAOUD YJ, CERVANTES R, FORSTER CS, AHMEND AR (2005) Ocular pemphigus. *Am Acad Dermatol* 53:585-590
33. DAVENPORT S, CHEN SY, MILLER AS (2001) Pemphigus vulgaris: clinicopathologic review of 33 cases in the oral cavity. *Int J Periodontics Dent* 21:85-90
34. DELAMERE F, SLADDEN M, DOBBINS H, LEONARDI-BEE J (2008) Intervention for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev* 16:4413
35. DOGRA S, PARSAD D, HANDA S, KANWAR AJ (2005) Late onset vitiligo: a study of 182 patients. *Int J Dermatol* 44:193-196
36. DOMINQUEZ-LOPEZ ML, BURGOS-VARGAS R, GALICIA-SERRANO H, BONILLA-SANCHEZ MT, RANGEL-ACOSTA HH, CANCINO-DIAZ ME, JIMENZ-ZAMUNDIO L, GRANADOS J, GARCIA-LATTORE E (2002) IgG antibodies to enterobacteria 60 kda heat shock proteins in sera of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Scand J Rheumatol* 31:260-265
37. DUDDA-SUBRAMANYA R, ALEXIS AF, SIU K, SINHA AA (2007) Alopecia areata: genetic complexity underlies clinical heterogeneity. *Eur J Dermatol* 17:367-374
38. ELDER M, RAHMAN AM, MCLAY J (2006) Early paracentral visual field loss in patients taking hydroxychloroquin. *Arch Ophthalmol* 124:1729-1733

39. ERB C, FAHLE M (2006) Color vision and acquired color vision disturbances. Part I: basic aspects. *Ophthalmologie* 103:349-360
40. ERMAKOVA NA, ALEKBEROVA ZS, KOSHELEVA NM, RESHETNIAK TN (2001) Characteristics of retinal vascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Vestn Ophthalmol* 117:21-24
41. FAHRMEIER (2004), *Statistik Springer-Lehrbuch*. 5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
42. FENG S, LIN L, JIN P, WU Q, ZHOU W, SANG H, SHAO C (2008) Role of BP 180 NC 16a-enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) in the diagnosis of bullous pemphigoid in China. *Int J Dermatol* 47:24-28
43. FONTAL MR, KERRISON JB, GARCIA R, ORIA V (2007) Ischemic optic neuropathy. *Semin Neurol* 27:221-232
44. FOX RI (2005) Sjögren's syndrome. *Lancet* 366:321-331
45. FOX RI, LIU AY (2006) Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol* 24:393-413
46. FREYSCHMIDT-PAUL P, HAPPLE R, HOFFMAN R (2003) Alopecia areata. Clinical aspects, pathogenesis and rational therapy of a T-cell induced autoimmune disease. *Hautarzt* 54:713-722
47. FRIDKIS-HARELI M (2008) Immunogenetic mechanism for the coexistence of organ-specific and systemic autoimmune disease. *J Autoimmune Dis* 15:1
48. FUJITA M, IGARASHI T, KURAI T, SAKANE M, YOSHINO S, TAKAHASHI H (2005) Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *Am J Ophthalmol* 140:808-813
49. GARINI G, CORRADI D, VAGLIO A, BUZIO C (2003) Churg Strauss syndrome. *94:573-581*
50. GIORDANO N, D'ETTORRE M, BIASI G, FIORAVANTI A, MORETTI L, MARCOLONGO R (1990) Retinal vasculitis in rheumatoid arthritis: an angiographic study. *Clin Exp Rheumatol* 8:121-125
51. GIUDUCCI S, GIACOMELLI R, CERINIC MM (2007) Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev* 6:520-523
52. GOBBA F, CAVALLERI A (2003) Color vision impairment in workers exposed to neurotoxic chemicals. *Neurotoxicology* 24:693-702

53. GOH C, FINKEL M, CHRISTOS PJ, SINHA AA (2006) Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 20:1055-1060
54. GRASSI W, DE ANGELIS R, LAMANNA G, CERVINI C (1998) The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1:18-24
55. GRAY D, GRAY M, BARR T (2007) Innate response of B cells. *Eur J Immunol* 37: 3304-3310
56. GREGERSON DS (2002) Peripheral expression of ocular antigens in regulation and therapy of ocular autoimmunity. *Int Rev Immunol* 21:101-121
57. GREHN F (2008) *Augenheilkunde*. 30. Auflage, Springer, Berlin
58. GREIDINGER EL, HOFFMAN RW (2005) Autoantibodies in the pathogenesis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 31:437-450
59. GUILLEVIN L, PAGNOUX C, GUILPAIN P (2007) Classification of systemic vasculitides. *Presse Med* 36:845-853
60. HAMANN S, JOHANSEN S (2006) Combined central retinal artery and vein occlusion in Churg-Strauss syndrome: case report. *Acta Ophthalmol Scand* 84:703-706
61. HASHIMOTO T (2003) Recent advances in the study of pathophysiology of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1:2-11
62. HAUSTEIN UF (2005) MCTD-mixed connective tissue disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 3:97-104
63. HECKENLIVELY JR, FAWZI AA, OVERSIER J , JORDAN BL, APTSIAURI N (2000) Autoimmune retinopathy: patients with antirecovery immunoreactivity and panretinal degeneration. *Arch Ophthalmol* 118:1497-1507
64. HELMCHEN U, KNEISSLER U, PRALL F (1996) ANCA-associated forms of vasculitis. *Verh Dtsch Ges Pathol* 80:38-45
65. HICK C, HICK A (Hrsg.) (2002) *Kurzlehrbuch Physiologie*. 4. Auflage, Urban & Fischer München, Jena
66. HOH DJ, KHOUEIR P, WANG MY (2008) Management of cervical deformity in ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus* 24:9
67. HORWOOD N (2008) Lymphocyte-derived cytokines in inflammatory arthritis. *Autoimmunity* 41:230-238
68. IIDA T, SPAIDE RF, KANTOR J (2002) Retinal and choroideal arterial occlusion in Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol* 133:151-152

69. INGSTER-MOATI I, BUI QUOC E, CROCHET M, ORSSAUD C, DUFIER JL, ROCHE O (2006) Severe chloroquine-and hydrochloroquine-induced retinopathy. *J Fr Ophthalmol* 29:642-650
70. INOUE Y, ANZAWA R, TERAO Y, TSURUSAKI T, MATSUYAMA A, KUNOH M, IMAMOTO S, KASAI T, SATOH C, SEKI S, MOCHIZUKI S (2007) Pericarditis causing congestive heart failure as an initial manifestataion of systemic lupus erythematosus. *Int J Cardiol* 119:71-73
71. INUI A, OGASAWARA A, NAITO T, SEKIGAVA I, TAKASAKI Y, HAYASHIDA Y, TAKAMORI K, OGAWA H (2007) Estrogen receptor expression by peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 26:1675-1678
72. IRANZO P, LOPEZ I, ROBLES MT, MASCARO JM JR, CAMPO E, HERRERO C (2004) Bullous pemphigoid associated with mantle cell lymphoma. *Arch Dermatol* 140:1496-1499
73. IREGERN A, ANDERSSON M, NYLEN P (2002) Color vision and occupational chemical exposures: I. An overview of tests and effects. *Neurotoxicology* 23:719-733
74. ISHIURA N, FUJIMOTO M, WATANABE R, NAKASHIMA H, KUWANO Y, YAZAWA N, ECHIGO T, OKOCHI H, TAMAKI K (2008) Serum levels of IgE anti-BP 180 and anti-BP 230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol* 49:153-161
75. JAGLE H (2004) Color vision and the diagnosis of reduced visual acuity. *Klin Monatsbl Augenheilk* 221:739-742
76. JARA LJ, BENITEZ G, MEDINA G (2008) Prolactin, dendritic cells and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 7:251-255
77. JENNETTE JC, THOMAS DB, FALK RJ (2001) Microscopic polyangiitis (microscopic polyarthritis). *Semin Diagn Pathol* 18:3-13
78. KALLENBERG CG (2007) Antineutrophil cytoplasmatic autoantibody-associated small vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 19:17-24
79. KALUINY J, MARKOWSKI D, KALUZNY BJ, SIKORSKI B (2006) Did Leon Wyczokovski suffer from solar maculopathy? *Klin Oczna* 108:489-492
80. KHURMA V, APPEN R, WOLF MD, HANSEN KE (2005) Wegener granulomatosis presenting as bilateral loss of vision. *J Clin Rheumatol* 11:267-269

81. KOENIG M, MAILLARD N, LEVY, N'GUYEN F, CATHEBRAS P (2008) Monocular blindness as the first symptom of Churg-Strauss syndrome. *Presse Med* 37:235-238
82. KÖHLER, SCHACHTEL, VOLESKE (Hrsg.) (2002), *Biostatistik Springer-Lehrbuch*. 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg
83. KOKOTOS P, THEODOSSIADIS P, BOUROS C, SFKAKIS PP (2005) Bilateral ocular myositis as a late complication of dermatomyositis. *J Rheumatol* 32:379-381
84. KRASTEL H, REISSER S, SCHATANEK S, BLANKENAGEL A (1992) Vorschlag zur praxisorientierten Verlaufskontrolle und Differentialdiagnose von Farbsehstörungen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 201:277
85. KRAUS A, CERVANTES G, BAROJAS E, ALARCON SEVGOJA D (1985) Retinal vasculitis in mixed connective tissue disease. A fluorangiographic study. *J Rheumatol* 12:1122-4
86. KRAUS A, GUERRA-BAUTISTA, ESPINOZA G, BAROJAS E, QUIROZ-MERCADOS, SANCHEZ-ECHEVERRI G, ALARCON-SEGOVIA D (1991) Defects of retinal pigment epithelium in scleroderma. *Br J Rheumat* 30:111-112
87. KYTTARIS VC, JUANG YT, TSOKOS GC (2005) Immune cells and cytokines in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 17:518-522
88. KYTTARIS VC, KATSIARI CG, JUANG YT, TSOKOS GC (2005) New insights into the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 7:469-475
89. LAFOREST C, HUILGOL SC, CASSON R, SELVA D, LEIBOVITCH I (2005) Autoimmune bullous diseases: ocular manifestations and management. *Drugs* 65: 1767-1779
90. LAVIE F, MICELI-RICHARD C, QUILLARD J, ROUX S, LECLERC P, MARIETTE X (2004) Expression of BAFF (BLyS) in T cell infiltrating labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *J Pathol* 202:496-502
91. LAWRENSON JG, KELLY C, LAWRENSON AL, BIRCH J (2002) Acquired color vision deficiency in patients receiving digoxin maintenance therapy. *Br J Ophthalmol* 86:1259-1261
92. LEI B, BUSH RA, MILAM AH, SIEVING PA (2000) Human melanoma-associated retinopathy (MAR) antibodies alter the retinal ON-response of the monkey EMG in vivo. *Invest Ophthalmol Vs Sci* 41:262-266

93. LI J, TRIPATHI RC, TRIPATHI BJ (2008) Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf* 31:127-141
94. LIANG B, MAMULA MJ (2000) Molecular mimicry and the role of B lymphocytes in the processing of autoantigens. *Cell Mol Life Sci* 57:561-568
95. LIFSHITZ T, LEVY J, CAQNANO E, HALERG S (2004) Severe conjunctival and eyelid involvement in pemphigus vulgaris. *Int Ophthalmol* 25:73-74
96. LOPEZ DE CASTRO JA (2007) HLA-B27 and the pathogenesis of ankylosing spondylarthropathies. *Immunol Lett* 108:27-33
97. LOWDER CY, GUTMAN FA, ZEGARRA H, ZAKOV ZN, LOWDER JN, CLOUGH JD (1981) Macular and paramacular detachment of the neurosensory retina associated with systemic diseases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79:347-370
98. LUNDBERG IE (2006) The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 45:18-21
99. MAARANEN TH, TUPPURAINEN KT, MÄNTYJÄRVI MI (2000) Color vision defects after central serous retinopathy. *Retina* 20:63-67
100. MAGACHO L, HENDERER JD, LANKARANIAN D, STEINMANN WC, SPAETH GL (2006) Improvement in colour vision parameters following successful trabeculectomy. *Acta Ophthalmol Scand* 84:201-205
101. MÄNTYJÄRVI M, TERÄSVIRTA M (1992) Observations on color vision testing in ocular hypertension and glaucoma. *Int Ophthalmol* 16:417-422
102. MARCUS MD, FREDERICK AR JR, RAIZMAN MB, SHORE JW (1995) Choroideal and retinal detachment in antineutrophil cytoplasmatic antibody-positive scleritis. *Am J Ophthalmol* 119:517-519
103. MARGOLIS R, KOSMORSKY GS, LOWDER CY, SCHOENFIELD L (2007) Conjunctival involvement in Churg-Strauss syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 15:113-115
104. MARGOLIS R, LOWDER CY, SEARS JF, KAISER PK (2007) Intravitreal bevacizumab for macular oedema due to occlusive vasculitis. *Semin Ophthalmol* 22:105-108
105. MATSUO T, KONO R, MATSUO N, EZAWA K, NATSUMEDA M, SODA K, EZAWA H (1997) Incidence of ocular complications in rheumatoid arthritis and the relation of keratoconjunctivitis sicca with its systemic activity. *Scand J Rheumatol* 26:113-116

106. MATSUO T, MATSUO N (1998) Progressive subretinal fibrosis in patients with rheumatoid arthritis and renal dysfunction. *Ophthalmologica* 212:289-294
107. MAYER-RÜSENBERG B, PAVLIDIS M, STUPP T, THANOS S (2007) Pathological changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypertensive retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:1009-1018
108. MIEZENER JB, KIMURA AE, THIRKILL CE, GOEKEN JA, KARDON RH (1997) Autoimmune retinopathy in the absence of cancer. *Am J Ophthalmol* 123:607-618
109. MIMURA T, USUI T, AMANO S, YAMAGAMI S, ONO K, NOMA H, FUNATSU H (2005) Retinal vasculitis and vitreous hemorrhage associated with mixed connective tissue disease: Retinal vasculitis in MCTD. *Int Ophthalmol* 26:159-161
110. MONNET D, MOACHON L, DOUGADOS M, BREZIN AP (2006) Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:393-397
111. MOORE SC, DESANTIS ER (2008) Treatment of complications associated with systemic sclerosis. *Am J Health Syst Pharm* 65:315-321
112. MUL VE, VAN GEEST AJ, PIJLS-JOHANNESMA MC, THEYS J, VERSCHUREN TA, JAGER JJ, LAMBIN P, BAUMERT BG (2007) Radiation-induced bullous pemphigoid: a systematic review of an unusual radiation side effect. *Radiother Oncol* 82:5-9
113. MUTASIM EF (2003) Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: diagnosis and management. *Drugs Aging* 20:663-681
114. MUTTARY A, WOLFF U, JUNG D, KONIETZKO J (1997) Blue-yellow deficiency in workers exposed to low concentrations of organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 70:407-412
115. NIANG A, KA EF, DIA D, POUYE A, DIENG MT, KA MM, DIOUF B, NDIAYE B, MOREIRA-DIAOP T (2008) Lupus nephritis in Senegal: a study of 42 cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 19:470-474
116. NJOO MD, WESTERHOF W (2001) Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2:167-181
117. NORK TM (2000) Acquired colour vision loss and a possible mechanism of ganglion cell death in glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 98:331-363
118. ONG GL, RIPLEY LG, NEWSOM RS, CASSWELL AG (2003) Assessment of colour vision as a screening test for sight threatening diabetic retinopathy before loss of vision. *Br J Ophthalmol* 87:747-752

119. OSAKO T, ITO Y, MORIMATSU A, TADA K, SAKURAI N, TAKAHASHI S, AKIYAMA F, IWASE T, HATAKE K (2007) Flare-up of dermatomyositis along with recurrence of breast cancer. *Breast J* 13:200-202
120. PAKROU N, SELVA D, LEIBOVITCH I (2006) Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum* 35:284-292
121. PEPONIS V, KYTTARIS VC, TYRADELLIS C, VARGADOS I, SITARAS NM (2006) Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a clinical review. *Lupus* 15:3-12
122. PFÖHLER C, PREUSS KD, TILGEN W, STARK A, FADLE N, PFREUNDSCHUH M (2007) Mitofilin and titin as target antigens in melanoma-associated retinopathy. *Int J Cancer* 15:788-795
123. PFÖHLER C, TSCHÖP S, KÖNIG J, RASS K, TILGEN W (2006) Frequency of color vision deficiencies in melanoma patients: results of a prospective comparative study with the Farnsworth panel D 15 test including 300 melanoma patients and 100 healthy controls. *Melanoma Res* 16:413-421
124. POLZER K, KARONITSCH T, NEUMANN T, EGER G, HABERLE C, SOLEIMAN A, HELLMICH B, CSERNOK E, DISTLER J, MANGER B, REDLICH K, SCHETT G, ZWERINA J (2008) Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome-a serum marker closely correlation with disease activity. *Rheumatology Epub ahead of print*
125. POURNARAS JA, VAUDAUX JD, BORRUAT FX (2007) Bilateral sequential optic neuropathy as an initial manifestation of Sjögren syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 224:337-339
126. PUAVILAI S, PUAVILAI G, CHARUWICHITRATANA S, SAKUNTABHAI A, SRIPRACHYA-ANUNT S (1994) Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol* 33:632-633
127. RAPOPORT P, MERLE H, SMADJA D (1998) Ischemic choroidopathy in primary Sjögren's syndrome *Acta Ophthalmol Scand* 76:627-628
128. RASHEDI I , PANIGRAHI S, EZZATI P, GHAVAMI S, LOS M (2007) Autoimmunity apoptosis-therapeutic implications. *Curr Med Chem* 14:3139-3151
129. READ RW (2004) Clinical mini-review: systemic lupus erythematosus and the eye. *Ocul Immunol Inflamm* 12:87-99

130. RECUPERO SM, ABDOLRAHIMZADEH S, DE DOMINICIS M, MOLLO R, CARBONI I, CALVIERI S (1999) Ocular alterations in alopecia areata. *Eye* 13:643-646
131. REDDY SC, RAO UR (1996) Ocular complications of adult rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 16:49-52
132. REIM M (2000) *Augenheilkunde*. 5. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart
133. RENZONI EA (2007) Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 67:217-228
134. RING GH, LAKKIS FG (1999) Breakdown of self-tolerance and pathogenesis of autoimmunity. *Semin Nephrol* 19:25-33
135. ROUFOSSE FE, DE BELLEFON LM (2007) Systemic sclerosis (scleroderma). *Acta Clin Belg* 62:323-329
136. SACHSENWEGER M (2002) *Duale Reihe Augenheilkunde*. 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart
137. SAKKAS LI, CHIKANZA IC, PLATSOUCAS CD (2006) Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:679-685
138. SAYAH A, ENGLISH JC 3 rd (2005) Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 53:191-209
139. SCHÄKEL K, MEURER M (2008) Cutaneous vasculitis: A diagnostic approach. *Hautarzt Epub* ahead of print
140. SCHEINFELD N (2008) A review of the cutaneous paraneoplastic associations and metastatic presentations of ovarian carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 33:10-15
141. SCHETT G (2008) Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. *Autoimmunity* 41:224-229
142. SCHMIDT E, BRÖCKER EB, ZILLIKENS D (2000) New aspects on the pathogenesis of bullous pemphigoid. *Hautarzt* 51:637-645
143. SHADIK NA, HELLER JE, WEINBLATT ME, MAHER NE, CUI J, GINSBURG G, COBLYN J, SOLOMON DH, ROUBENOFF R, PARKER A (2007) Opposing effects of the D70 mutation and the shared epitope in HLA-DR4 on disease activity and certain disease phenotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66:1497-1502
144. SHAMJI MF, BAFAQUH M, TSAI E (2008) The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus* 24:E3

145. SHERER Y, KUECHLER S, JOSE SCALI J, ROVENSKY J, LEVY Y, ZANDMAN-GODDARD G, SCHOENFELD Y (2008) Low dose intravenous immunoglobulin in systemic luous erythematosus: analysis of 62 cases. *Isr Med Assoc J* 10:55-57
146. SHIEH S, FANG YV, BECKER JL, HOLM A, BEUTNER EH, HELM TN (2004) Pemphigus, pregnancy and plasmapheresis. *Cutis* 73:327-329
147. SII F, LEE GA, SANFILIPPO P, STEPHENSEN DC (2004) Pellucid marginal degeneration and scleroderma. *Clin Exp Optom* 87:180-184
148. SILBERNAGEL S, DESPOPOULOS A (Hrsg.) (2007) *Lehrbuch der Physiologie*. 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
149. SIVARAJ RR, DURRANI OM, DENNISTON AK, MURRAY PI, GORDON C (2007) Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 46:1757-1762
150. SRINIVASAN S, SLOMOVIC AR (2007) Sjögren syndrome. *Compr Ophthalmol Update* 8:205-212
151. STAINES DR (2008) Does autoimmunity of endogenous vasoactive neuropeptides cause retinopathy in humans? *Med Hypotheses* 70:137-140
152. STEEN VD (1998) Clinical manifestations of systemic sclerosis. *Semin Cutan Med Surg* 17:48-54
153. SWAAK AJ, VAN DEN BRINK HG, SMEENK RJ, MANGER K, KALDEN JR, TOSI S, MARCHESONI A, DOMLJAN Z, ROZMAN B, LOGAR D, POKORNY G, KOVACS L, KOVACS A, VLACHOYIANNOPOULOS PG, MOUTSOPOULOS HM, CHWALINSKA-SADOWSKA H, DRATWIANKA B, KISS E, CIKES N, BRANIMIR A, SCHNEIDER M, FISCHER R, BOMBARDIERI S, MOSCA M, SMOLEN JS (1999) Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology* 38:953-958
154. SWANSON WH, COHEM JM (2003) Color vision. *Ophthalmol Clin North Am* 16:179-203
155. TILCH DA, SCHÄFER HG, WINTER R (2007) Diagnostic of Sjögren´s syndrome by means of anti-alpha-fodrin antibody. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 224:427-430
156. TOUSSIROT E, WENDLING D (2006) The immunogenetics of ancylosing spondylitis. *Rev Med Interne* 27:762-771
157. TROJET S, LOUKIL I, EL AFRIT MA, MAZLOUT H, LAMLOUM M, KRAIEM A (2003) Bilateral optic neuropathy in a case of primary Gougerot Sjögren´s syndrome. *J Fr Ophthalmol* 26:972-975

158. TUIITE MJ (2008) Sacroiliac joint imaging. *Semin Musculoscelet Radiol* 21:72-82
159. TUNC SE, ERTAM I, PIRILDAR T, TURK T, OZTURK M, DOGANASVARGIL E (2007) *J Eur Acad Dermatol Venerol* 21:497-503
160. UNTERSTEINER (2005) *Biostatistik-Datenauswertung mit Excel und SPSS*. Facultus Verlags- und Buchhandel AG, Wien
161. VENABLES PJ (2006) Mixed connective tissue disease. *Lupus* 15:132-137
162. VENKATESH P, BHASKAR VM, KESHAVAMURTHY R, GARG S (2007) Proliferative vascular retinopathy in polymyositis and dermatomyositis with scleroderma(overlap syndrome). *Ocul Immunol Inflamm* 15:45-49
163. VISTAMEHR S, WALSH TJ, ADELMAN RA (2007) Ethambutol neuroretinopathy. *Semin Ophthalmol* 22:141-146
164. WATANABE T (2007) Nephrotic syndrome in mesangial proliferative lupus nephritis. *Pediatr Int* 49:1009-1011
165. WEIDINGER S, KÖHN FM, RING J (2003) Shiny nail, spotted nail. Beau-Reil lines. When dermatoses entrench in the nails. *MMW Fortschr Med* 18:38-40
166. WEINSTEIN JM, KELMAN SE, BRESNICK GH, KORNQUTH SE (1994) Paraneoplastic retinopathy associated with antiretinal bipolar cell antibodies in cutaneous malignant melanoma. *Ophthalmol* 101:1236-1243
167. WETSREHOF W (2000) Vitiligo management update. *Skin Therapy Lett* 5:1-2,5
168. WOLFENBERGER TJ, TUFAIL A (2000) Systemic disorders associated with detachment of the neurosensory retina and retinal pigment epithelium. *Curr Opin Ophthalmol* 11:455-461
169. WONG TY (2006) Fred Hollows lecture: hypertensive retinopathy – a journey from fundoscopy to digital imaging. *Clin Experiment Ophthalmol* 34:397-400
170. YEN TH, LAI PC, CHEN CC, HSUEH S, HUANG JY (2005) Renal involment in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Int Clin Pract* 59:188-193
171. YOUNG A, KODURI G (2007) Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:907-927
172. ZAMPIEREI S, GHIRADELLO A, IACCARINO L, BRIANI C, SARZI-PUTTINI P, ATZENI F, ARIENTI S, TODESCO S, DORIA A (2006) Polymyositis-dermatomyositis and infections. *Autoimmunity* 39:191-196
173. ZONANA-NACACH A, YANEZ P, JIMENEZ-BALDERAS FJ, CAMARGO-CORONEL A (2007) disease activity, damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 16:997-1000

174. ZWERINA J (2008) Churg Strauss syndrome. *Z Rheumatol* 67:137-143

7 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Tilgen, Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die Überlassung des Themas.

Frau PD Dr. Claudia Pföhler hat die Arbeit betreut; ich möchte mich hierfür und auch für ihre ständige Präsenz, ihre Geduld, Freundlichkeit und die wertvollen Denkanstöße ganz besonders bedanken.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Michael Pfreundschuh, Direktor der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums des Saarlandes, und Herrn Prof. Dr. Jörg Schubert.

Insbesondere hat mich Herr PD Dr. Michael C. Jendro durch die Hilfe bei der Rekrutierung vieler Patienten stets unterstützt, wofür ich ihm sehr danke.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Jochem König und Herrn Ingo Bordon für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Vielen Dank auch an alle nicht namentlich erwähnten Mitarbeiter der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums des Saarlandes für ihre freundliche Mithilfe.

John Heaven danke ich sehr für die unermüdliche Geduld bei der Korrektur und Durchsicht meiner Arbeit und seinem liebevollen Verständnis in allen Situationen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Frau Dr. Marta Szabó und Herrn Dr. Peter Szabó, die mir mein Studium ermöglicht haben und mich zu jeder Zeit mit Kraft und Liebe unterstützt haben.

8 Lebenslauf

Nora Szabó

Kurt-Schumacher-Str. 13

75180 Pforzheim

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 12.04.1981

Geburtsort: Heidelberg

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Familienstand: ledig

Schulbildung

Grundschule: Sonnenhofschule, Pforzheim (1987-1991)

Gymnasium: Hebel-Gymnasium, Pforzheim (1991-Abitur 2000)

Hochschulbildung

Immatrikulation: Studium der Humanmedizin, Universität des Saarlandes (Oktober 2000-
November 2007)

Erster Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung: August 2002

Auslandsstudium: Université de Rennes, Frankreich (2002-2003)

Zweiter Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung: November 2007

Praktisches Jahr

Chirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes (27.02.-18.06.2006)

Innere Medizin, Universitätsklinikum des Saarlandes (19.06-08.10.2006)

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes (09.10.2006-28.01.2007)

Sprachkenntnisse

Fließend in Wort und Schrift: Deutsch, Englisch, Französisch, Ungarisch

9 Anhang

Tabelle 5

(fehlerfrei, insignifikant = 0, sonst 1) * Autoimmunerkrankung Kreuztabelle					
		Autoimmunerkrankung		Gesamt	
		0	1		
(fehlerfrei, insignifikant = 0, sonst 1)	0	Anzahl	71	63	134
		Erwartete Anzahl	67,0	67,0	134,0
	1	Anzahl	29	37	66
		Erwartete Anzahl	33,0	33,0	66,0
Gesamt		Anzahl	100	100	200
		Erwartete Anzahl	100,0	100,0	200,0

Tab. 5: Kreuztabelle Schweregrad/Autoimmunerkrankung: Spalte Autoimmunerkrankungen: 0= ohne Autoimmunerkrankung, 1= mit Autoimmunerkrankung. Spalte fehlerfrei, insignifikant usw.: 0= Schweregrad 0 oder 1, 1= Schweregrad 2-5.

Tabelle 6

Kreuztabelle					
			Geschlecht		Gesamt
			1	2	
(fehlerfrei, insignifikant = 0, sonst 1)	0	Anzahl	96	38	134
		Erwartete Anzahl	87,1	46,9	134,0
	1	Anzahl	34	32	66
		Erwartete Anzahl	42,9	23,1	66,0
Gesamt		Anzahl	130	70	200
		Erwartete Anzahl	130,0	70,0	200,0

Tab. 6: : Kreuztabelle Schweregrad/Geschlecht: Spalte Geschlecht: 1= Frauen, 2= Männer. Spalte fehlerfrei, ins. usw.: 0= Schweregrad 0 oder 1, 1= Schweregrad 2-5.

Tabelle 7

(fehlerfrei, insignifikant = 0, sonst 1) * Altersgruppe Kreuztabelle					
			Altersgruppe		Gesamt
			0	1	
(fehlerfrei, insignifikant = 0, sonst 1)	0	Anzahl	121	13	134
		Erwartete Anzahl	116,6	17,4	134,0
	1	Anzahl	53	13	66
		Erwartete Anzahl	57,4	8,6	66,0
Gesamt		Anzahl	174	26	200
		Erwartete Anzahl	174,0	26,0	200,0

Tab. 7: Kreuztabelle Schweregrad/Altersgruppe: Spalte Altersgruppe: 0= 75 Jahre und jünger, 1= älter als 75 Jahre. Spalte fehlerfrei, ins. usw.: siehe Tabelle 6.

Tabelle 8

Ränge

	Geschlecht	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Schweregrad	1	130	90,76	11799,00
	2	70	118,59	8301,00
	Gesamt	200		

Statistik für Test(a)

	Schweregrad
Mann-Whitney-U	3284,000
Wilcoxon-W	11799,000
Z	-3,727
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

* Gruppenvariable: Geschlecht

Tab. 8: Mann-Whitney-Test: Geschlecht: 1= Frauen, 2= Männer

Tabelle 9

Korrelationen				
			Schweregrad	Alter
Spearman-Rho	Schweregrad	Korrelationskoeffizient	1,000	,429(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	200	200
	Alter	Korrelationskoeffizient	,429(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	200	200

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tab. 9: Nichtparametrische Korrelation nach Spearman-Rho von Schweregrad und Alter, Sig. (2-seitig)=zweiseitige Signifikanz, N=Anzahl der Probanden

Tabelle 10

Korrelationen				
			Schweregrad	Geschlecht
Spearman-Rho	Schweregrad	Korrelationskoeffizient	1,000	,264(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000
		N	200	200
	Geschlecht	Korrelationskoeffizient	,264(**)	1,000
		Sig. (2-seitig)	,000	.
		N	200	200

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tab. 10: Nichtparametrische Korrelation nach Spearman-Rho von Schweregrad und Geschlecht, Sig. (2-seitig)=zweiseitige Signifikanz, N=Anzahl der Probanden

Tabelle 11

Variablen in der Gleichung									
		Regressions- koeffizient B	Standard fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1(*)	Alter	,042	,011	14,198	1	,000	1,043	1,020	1,066
	Geschlecht(1)	,725	,330	4,811	1	,028	2,064	1,080	3,943
	Autoimmunerkrankung(1)	,413	,323	1,641	1	,200	1,512	,803	2,846
	Konstante	-3,092	,697	19,670	1	,000	,045		

* In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter, Geschlecht, Autoimmunerkrankung.

Tab. 11: Variablen in der Gleichung, Wald=Test nach Wald, df=degrees of freedom, Sig.=Signifikanz

Tabelle 12

Klassifizierungstabelle(*)					
	Beobachtet	Vorhergesagt			
		(fehlerfrei, insignifikant = 0, sonst 1)		Prozentsatz der Richtigen	
		0	1		
Schritt 1	(fehlerfrei, insignifikant = 0, sonst 1)	0	116	18	86,6
		1	47	19	28,8
	Gesamtprozentsatz				

* Der Trennwert lautet ,500

Tab. 12: Klassifizierungstabelle: 0= Schweregrad 0 oder 1, 1= Schweregrad 2-5

Tabelle 13

Modellzusammenfassung			
Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	227,860(*)	,121	,168

* Schätzung beendet bei Iteration Nummer 4, weil die Parameterschätzer sich um weniger als ,001 änderten.

Tab. 13: Modellzusammenfassung