

# Untersuchung von Depressivität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr.med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von:

**Harriet Morf**

**25.07.1988 in Leipzig**

angefertigt an der Universität Leipzig, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie,  
Abteilung Rheumatologie

Betreuer: Prof. Dr. med. Christoph Baerwald

PD Dr. med. Olga Seifert, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Abteilung  
Rheumatologie, Universität Leipzig

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 12.12.2017

## Bibliographische Beschreibung I

### I Bibliographische Beschreibung

Harriet Morf

Titel: Untersuchung von Depressivität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Universität Leipzig, Dissertation

Textteil: 130 Seiten, 30 Abbildungen, 38 Tabellen, 214 Literaturstellen

#### **Referat:**

Als eine häufige Komorbidität einer rheumatoiden Arthritis können depressive Störungen auftreten. Dabei ist die Pathogenese, die zu diesem Erscheinungsbild führt, noch nicht vollständig geklärt. Diese Arbeit untersuchte unterschiedliche Erklärungsansätze. An 176 deutschen Rheumatoid Arthritis (RA) - Patienten und 28 Osteoarthrose (OA) – Patienten wurden psychologische und klinische Parameter als auch soziale Determinanten sowie eine Medikamentenanamnese erhoben. Um Unterschiede zwischen anderen Bevölkerungsgruppen aufzudecken, wurden 91 brasilianische RA - Patienten mit deutschen RA - Patienten verglichen. Bei der Umsetzung dieser Arbeit wurden standardisierte Fragebögen verwendet, Laborergebnisse und Medikamentenanamnese wurden aus der Patientenakte erhoben. Als wichtigster psychologischer Marker stellten sich die körperliche Lebensqualität und die Funktionstüchtigkeit da. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen depressiven Störungen und der Krankheitsaktivität (DAS - 28); protektive Faktoren wie Familie, Familienstand und Erwerbstätigkeit schienen das Auslösen einer Depression zu erschweren. Depressive Störungen traten vor allem mit der Einnahme von Glukokortikoiden auf. Als weiteres Ergebnis zeigte sich eine Assoziation zwischen depressiven Störungen und erhöhten C - reaktiven Protein (CRP). Im Vergleich zu deutschen RA - Patienten schien die Prävalenz depressiver Störungen bei brasilianischen RA - Patienten höher. Weiterhin gewannen Faktoren wie Schmerz, Stress und psychische Lebensqualität im Gegensatz zu den deutschen Patienten an Bedeutung. Zusammenfassend ist die Entstehung einer Depression ein multifaktorielles Geschehen. Dennoch sollten die Ergebnisse dieser Arbeit als Risikofaktoren für das Auslösen einer Depression bei der Behandlung von RA - Patienten berücksichtigt werden.

## Bibliographische Beschreibung II

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit fanden Eingang in Abstrakt - Veröffentlichungen, zwei Posterpräsentationen und zwei Vorträgen auf internationalen Kongressen:

Harriet Morf, Olga Malysheva, Sibylle Arnold, Christoph G. O. Baerwald (2015);  
Bedeutung von Stress und Angst bei Patienten mit rheumatoider Arthritis  
121. Kongress der deutschen Gesellschaft für Medizin (DGIM), April 2015, Mannheim  
Der Internist, March 2015, Volume 56, Issue 1 Supplement, pp 11-12  
FV07, Freier Vortrag – Prämiertes Abstract

H. Morf, O. Malysheva, G. Da Rocha, AB. Vargas, C. G. O. Baerwald (2014);  
Impact of Depression on clinical and social outcomes in patients with rheumatoid arthritis:  
Comparative study in Germany and Brazil  
Posterpräsentation beim American College of Rheumatology (ACR) Kongress, November  
2014, Boston, Abstract Nummer: 1436  
Arthritis & Rheumatology, October 2014, Volume 66, Number 10 (Supplement), S633

H. Morf, O. Malysheva, S. Arnold, C. G. O. Baerwald (2014);  
Einfluss einer rheumatoiden Arthritis auf Faktoren der Lebensqualität  
Posterpräsentation beim 120. Kongress der deutschen Gesellschaft für Medizin (DGIM),  
April 2014, Wiesbaden  
P070 Der Internist March 2014, Volume 55, Supplement 1, pp 39

Harriet Morf, Olga Malysheva, Christoph G. O. Baerwald (2013);  
Depression and its determinants in patients with rheumatoid arthritis  
Vortrag beim 10. Congress of the International Society for NeuroImmunoModulation  
(ISNIM) together with the German Endocrine-Brain-Immune Network (GEBIN), März 2013,  
Regensburg  
Brain, Behavior, and Immunity, Volume 29, Supplement, 2013, P. S21

## Inhaltsverzeichnis

### Inhaltsverzeichnis

Bibliographische Beschreibung.....	I
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1. Einführung.....	1
1.1. Rheumatoide Arthritis.....	1
1.1.1. Definition.....	1
1.1.2. Epidemiologie.....	1
1.1.3. Ätiologie.....	1
1.1.4. Pathogenese.....	2
1.1.5. Beteiligung von Organsystemen bei Patienten mit RA.....	3
1.2. Depressive Störungen.....	5
1.2.1. Folgen einer Depression bei RA – Patienten.....	7
1.2.2. Hypothese für ein erhöhtes Risiko von Depression bei RA – Patienten.....	8
1.3 Zielsetzung und Fragestellung.....	9
2. Methoden und Material.....	13
2.1. Studiendesign.....	13
2.2. Verzeichnis der verwendeten Materialien und Beschreibung des Untersuchungskollektivs.....	13
2.2.1. Materialien.....	13
2.2.1.1. Fragebögen.....	13
2.2.1.2. Schmerzfragebogen (painDETECT).....	13
2.2.1.3. Stressfragebogen (Perceived Stress Questionnaire).....	14
2.2.1.4. Angstfragebogen (STATE – TRAIT Anxiety Inventory).....	15
2.2.1.5. Depressionsfragebogen I (Beck – Depression – Inventar).....	16
2.2.1.6. Depressionsfragebogen II (Montgomery Asberg Depression Scale).....	18
2.2.1.7. Depressionsfragebogen III (Hamilton Depression Rating Scale).....	18
2.2.1.8. Lebensqualität (Short – Form - Health – Survey Fragebogen).....	19
2.2.1.9. Fatigue I (Multidimensional Fatigue Inventory).....	20
2.2.1.10. Fatigue II (Functional Assessment Chronic Illness Therapy Fatigue).....	21
2.2.2. Software zur Analyse und Auswertung von Daten.....	23

## Inhaltsverzeichnis

2.2.3.	Untersuchungskollektiv.....	23
2.2.3.1.	Patientenkollektiv.....	23
2.2.3.2.	Kontrollkollektiv.....	25
2.3.	Datenerhebung.....	26
2.3.1.	Ambulanz: Anamnese und klinische Daten.....	26
2.3.2.	Klinische Parameter.....	26
2.3.2.1.	Krankheitsdauer der RA.....	26
2.3.2.2.	Krankheitsaktivität (Disease Activity Score mit 28 Gelenken).....	27
2.3.2.3.	Röntgenstadium.....	28
2.3.2.4.	Rheumaserologie.....	29
2.3.2.5.	Medikamentöse Therapie der RA.....	30
2.3.2.6.	Funktionsfähigkeit (The Health Assessment Questionnaire).....	30
2.3.2.7.	Datenerhebung bei den brasilianischen RA - Patienten.....	31
2.4.	Statistische Auswertung.....	32
3.	Ergebnisse.....	33
3.1.	Klinische Charakterisierung der deutschen RA – Patienten.....	33
3.1.1.	Soziale Charakteristik der deutschen Patienten.....	33
3.1.2.	Klinische und laborchemische Parameter der deutschen Patienten.....	41
3.1.3.	Psychologische Marker der deutschen Patienten.....	49
3.1.4.	Vergleich zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten.....	67
3.1.4.1.	Soziale Charakteristik der brasilianischen Patienten.....	67
3.1.4.2.	Klinische und laborchemische Parameter der brasilianischen Patienten.....	72
3.1.4.3.	Psychologische Marker der brasilianischen Patienten.....	77
4.	Diskussion.....	85
5.	Zusammenfassung.....	98
6.	Literaturverzeichnis.....	102
7.	Abbildungsverzeichnis.....	127
8.	Tabellenverzeichnis.....	129
	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	VII
	Danksagung.....	VIII
	Lebenslauf.....	IX

## Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

ABB	Abbildung
ACPA	Anti - Citrullinated Proteins Antibodies
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BDI	Beck Depression Inventar
BDNF	Brain – Derived – Neurotrophic - Factor
CRP	C - reaktives Protein
DAS - 28	Disease Activity Score für 28 Gelenke
DIP - GELENKE	Distales Interphalangealgelenk
DGRH	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	Disease Modified Anti - Rheumatic Drugs
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
EULAR	European League against Rheumatism
FACIT - F	Functional Assessment Chronic Illness Therapy
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HB	Hämoglobin
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HLA	Humanes Leukozyten - Antigen
IL	Interleukin
KSK	Körperliche Summenskala
MADRS	Montgomery Asberg Depression Scale
MCP - GELENKE	Metakarpophalangealgelenke
MFI - 20	Multidimensional Fatigue Inventory (20 Fragen)
MR	Mean Rank
MTP - GELENKE	Metatarsophalangealgelenke
NA	No answer
OA	Osteoarthrose
PsA	Psoriasis Arthritis
PSK	Psychische Summenskala
PSQ	The Perceived Stress Questionnaire

## Abkürzungsverzeichnis

RA	Rheumatoide Arthritis
RANKL	Receptor Activator of NF – kB Ligand
RF	Rheumafaktor
SF - 36	Short - Form Health Survey Fragebogen (36 Fragen)
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
TNF - ALPHA	Tumor – Nekrose – Faktor
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VAS	Visuelle Analog Skala
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Einführung

### 1. Einführung

#### 1.1. Rheumatoide Arthritis

##### 1.1.1. Definition

Eine rheumatoide Arthritis (Synonym: chronische Polyarthritis = RA) ist eine chronisch und meist progredient verlaufenden Systemerkrankung des Bindegewebes. Oft kommt es dabei zu destruierenden Veränderungen an den Gelenken sowie zu einem fakultativen Befall von Sehnen, Sehnenscheiden, Schleimbeuteln und anderen Organen. Typische Zeichen einer rheumatoiden Arthritis sind eine Morgensteifigkeit der Finger - und Handgelenke, Schwellung, Druckschmerz und verminderte Kraft (Smolen JS. et al., 2016).

##### 1.1.2. Vorkommen einer rheumatoiden Arthritis

Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, dennoch kristallisieren sich zwei Erkrankungsgipfel, zwischen 20 und 30 Jahren und zwischen 50 und 65 Jahren, heraus. Bei Frauen tritt die Erkrankung dreimal häufiger auf als bei Männern. Die Prävalenz weltweit von RA liegt bei 0,5 – 1 %. In Deutschland findet sich eine Prävalenz von 0,49 – 0,69 %. Damit gehört sie zu den häufigsten entzündlichen Gelenkerkrankungen. Die jährliche Inzidenz der RA beträgt zwischen 35 und 65 neu auftretenden Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Die Mortalitätsrate bei RA - Patienten ist 2,3 fach höher als bei der Normalbevölkerung (Smolen JS. et al., 2016).

##### 1.1.3. Ätiologie der rheumatoiden Arthritis

Die Ursache der Erkrankung ist noch unbekannt. Eine Theorie ist eine fehlgesteuerte oder unzureichende Immunantwort des Organismus durch Kontakt mit einem bisher nicht definierten Antigen. Vermutlich ausschlaggebend sind Infektionen, die längere Zeit vor Ausbruch der Erkrankung vorlagen oder inapparent verliefen. In den letzten Jahren verstärkte sich auch die Theorie einer genetischen Interaktion. 70 % der Erkrankten sind

## Einführung

Träger des Erbmerkmals HLA - DR4, das allerdings auch in der Normalbevölkerung zu 30 % auftritt (Gregersen PK. et al., 1987). Die stärkste genetische Assoziation mit RA zeigt das humane Leukozytenantigen HLA – DRB1 (Malysheva O. et al. 2008), doch gibt es weitere Gene, die im Zusammenhang mit einer RA gehäuft auftreten: PTPN22, IL23R, TRAF1, CTLA4, IRF5, STAT4, CCR6, PADI4 (Scholz E. et al., 2016). Aufgrund der unterschiedlichen Studien in Bezug auf Lebensstil und RA erscheinen auch durch Umweltfaktoren ausgelöste Trigger von großer Bedeutung bei der Manifestation einer RA zu sein. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht vor allem bei Patienten mit Nikotinabusus. Dabei scheint es durch ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Nikotinabusus zur Bildung von Anti - Körpern gegen Anti - citrulliniertes Protein (ACPA = Anti - citrullinated protein antibodies) zu kommen, die bereits schon bis zu 10 Jahren vor dem Ausbrechen der Krankheit nachgewiesen werden können und als signifikanteste Marker für die autoimmune Aktivität agieren (Van der Woude D., Catrina Al., 2015).

### 1.1.4. Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

Nach derzeitiger Vorstellung handelt es sich bei dem Prozess um eine Störung in der immunologischen Verarbeitung von bestimmten viralen und bakteriellen Antigenen, die als Triggermechanismen funktionieren. Prädisponiert sind vor allem Patienten mit einem genetischen Risiko oder Raucher (Cooles F. AH und Isaacs J.D., 2011). In der Synovialmembran von Patienten mit RA finden sich eine Vielzahl von Effektorzellen des angeborenen Immunsystems, wie natürliche Killerzellen (NK - Zellen), Mastzellen oder Makrophagen. Die Makrophagen spielen eine zentrale Rolle in der Ausbildung einer Synovialitis. Nachdem das Antigen von Makrophagen phagozytiert wird, kommt es zur Antigenpräsentation der T - Lymphozyten. Hierbei verschiebt sich das Verhältnis Th 1 / Th 2. Die Bildung von T - Suppressorzellen wird unterdrückt und die Produktion von T - Helferzellen steigt. Daraufhin kommt es zur einer Aktivierung der B - Lymphozyten zu Plasmazellen und zur einer Produktion von Autoantikörpern wie Rheumafaktor und Anti - Immunglobuline verschiedener Immunglobulinklassen, die Immunkomplexe bilden, sich im Gelenkspalt absetzen und das Komplementsystem aktivieren. Dadurch werden Effektorzellen wie Makrophagen und neutrophile Granulozyten rekrutiert, die wiederum proinflammatorischen Zytokine (IL - 17, IL - 1, IL – 6 (IL = Interleukin), Tumor – Nekrose –

## Einführung

Faktor - alpha (TNF - alpha) etc.) und Chemokine sekretieren und die Osteoklastenproduktion (wichtige Faktoren für die Differenzierung von Osteoblasten zu Osteoklasten: IL - 1, TNF - alpha, RANKL (RANKL = Receptor Activator of NF - kB Ligand)) aktivieren (McInnes IB. and Schett G., 2011). Dieses spezifische „Zytokin - Milieu“ differenziert Th 0 - Zellen in Th - Subklassen (Th - 1, Th - 2, Th - 17), die wiederum Zytokine sekretieren und unterschiedliche, angeborene Effektorzellen wie Makrophagen und Eosinophile aktivieren. Diese veränderte Th - Antwort ist wichtig für die Abwehr gegen Mikroorganismen als auch für die Entstehung immunopathologischer Prozesse wie Autoimmunerkrankungen (Cope AP., 2008). Aufgrund des pro - inflammatorischen Zytokinüberschusses kommt es zur Aktivierung der Osteoklasten und zur Hinderung der Reifung der Osteoblasten bis hin zur Apoptose. Es folgt eine Knorpelzerstörung und Knochenarrosion (Shaw AT. and Gravalles EM., 2016). Zur Verdickung der Synovialis kommt es durch Invasion der makrophagenähnlichen Typ A - Synoviozyten und durch die Proliferation der fibroblastenähnlichen Typ B - Synoviozyten. Es bildet sich ein Pannus, der den Knorpel langsam zerstört. Durch Infiltration von Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen in die Synovialis kann es sowohl zu fibrinoiden Bindegewebsnekrosen mit palisadenförmigen Fibroblastensaum kommen als auch zu nekrotisierenden und obliterierenden Wandveränderungen in den Blutgefäßen (Herold G. et al., 2015).

### 1.1.5. Beteiligung von Organsystemen bei Patienten mit RA

Die RA ist eine entzündliche Systemerkrankung, die jedes Organ des Körpers befallen kann. RA - Patienten mit kardiovaskulärer Beteiligung haben eine erhöhte Mortalitätsrate (Mortalitätsrate 1,5 - fach höher als bei der Normalbevölkerung). Besonders häufig treten eine arterielle Hypertonie und eine koronare Herzerkrankung als kardiovaskuläre Komplikation auf. Wahrscheinlich ist der Grund für die Entstehung ein „inflammatorisches, metabolisches Syndrom“, welches durch Zytokine ausgelöst wird (Goodson NJ. et al, 2006) (Aviña - Zubieta JA. et al, 2008). Es kommt zu einer Insulinresistenz im Muskel und Fettgewebe und zu einer Wandveränderung der Blutgefäße. Als weitere Komorbiditäten können Veränderungen beim Stoffwechsel (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen), an der Lunge (z.B. Lungenfibrose), an exokrinen Drüsen (z.B. sekundäres Sjögren Syndrom), an Muskeln (z.B. Sarkopenie) und an Knochen (z.B. Osteoporose) auftreten.

## Einführung

Unter anderem besteht ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung eines Lymphoms, da eine starke Assoziation zwischen Lymphomen und inflammatorischen Erkrankungen nachgewiesen wurde (Turesson C., 2016). Ein weiterer Faktor ist die Dysbalance zwischen T - und B - Lymphozyten. Bei Patienten mit RA treten häufiger Lungenkarzinome auf, was wahrscheinlich durch die erhöhte Anzahl von Rauchern bei RA - Patienten erklärt werden kann (McInnes IB. and Schett G., 2011) (Hettenkofer H.J. et al., 2015). Aufgrund anhaltender Schmerzen, Funktionsbeeinträchtigung und Veränderungen des körperlichen Erscheinungsbildes haben Patienten mit RA ein erhöhtes Risiko für psychische und psychosoziale Störungen. Als häufigste Komorbidität der RA treten depressive Störungen auf (weltweit 13,8 % - 16,1 % bei RA - Patienten im Vergleich zu 6 % bei der Normalbevölkerung) (Sheehy C. et al., 2006) (Mella LF. et al., 2010). Die Prävalenz einer Depression variiert stark zwischen verschiedenen Ländern (2 % in Marokko, 33 % in den USA) (Dougados M. et al., 2014). Bei 20 – 25 % der Patienten kommt es zu Angststörungen (abhängig von Geschlecht, Schwere und Chronifizierung der Erkrankung als auch von ethnischen und kulturellen Faktoren) (Palos R. et al., 2014) (Covic T. et al., 2012) (Van Dyke MM. et al., 2004). Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das Risiko verdoppelt. Daraus folgende Konsequenzen sind zum einen der soziale Stress; das Individuum muss sich, an die sich ändernden Lebensumstände anpassen, wie z.B. Gehen von kurzen Strecken, Verwendung von Hilfsmittel im Haushalt (Parker JC., 1995). Zum anderen kann es zu sozialen Problemen aufgrund der Einschränkung der Funktionsfähigkeit kommen. Das wiederum kann zur Arbeitsunfähigkeit führen und finanzielle Schwierigkeiten hervorrufen (Sokka T. et al., 2010). Auch bei Arbeiten im Haushalt kann es durch Bewegungseinschränkungen zu Problemen kommen, wie z.B. Erreichen von höher gelegenen Dingen oder Aufschrauben von Flaschen. Viele RA - Patienten schämen sich und fühlen sich wertlos, da sie auf fremde Hilfe angewiesen sind. Das führt oft zu interpersonellen Schwierigkeiten in der Familien und im Freundeskreis. Es kann bis zur sozialen Isolation kommen, da viele Freizeitaktivitäten nicht mehr unternommen werden können (Mushtaq R., 2014). Auch die eigene Einstellung des Patienten zur Krankheit trägt zum Entstehen einer Angstsymptomatik bzw. einer depressiven Verstimmung bei (Vriezekolk JE. et al., 2011). Hat der Patient Selbstvertrauen oder ist er abhängig von der Meinung anderer Personen? Wie ist sein Verhalten gegenüber Krankheit / Gesundheit? (Sheehy C. et al., Rheumatology 2006) Im nächsten

## Einführung

Kapitel soll daher auf die Pathogenese depressiver Störungen und ihre Auswirkungen im Alltagsleben genauer eingegangen werden.

### 1.2. Depressive Störungen

„The greatest mistake in the treatment of disease is that there are physicians for the body and physicians for the soul, although the two cannot be separated“. Plato (427-347 BC). (Sheehy C., Murphy E., Barry M., 2006)

Depressive Störungen treten mit einer Prävalenz von 10 - 18 % auf und gehören damit zu den häufigsten Erkrankungen dieser Zeit. Die Hälfte der Betroffenen erkrankt vor dem 32. Lebensjahr; dabei sind Frauen doppelt so oft betroffen wie Männer (Rudolf S. et al., Deutsches Ärzteblatt, 2006). Das klinische Erscheinungsbild einer depressiven Störung ist sehr vielfältig. Häufig klagen Betroffene über Appetitminderung, Lustlosigkeit, Schmerzen oder Schlafstörungen. Traditionell können depressive Störungen in 3 Gesichtspunkte nach dem Ursprung ihrer Erkrankung unterteilt werden:

- psychogene Depression (reaktiv / neurotisch)
- endogene Depression (anlagebedingt)
- somatogene Depression (organisch - körperlich bedingt)

Eine weitere Einteilung ist die Klassifikation in primäre oder sekundäre depressive Störungen. Eine primäre Störung bezeichnet das erste Auftreten einer mentalen Erkrankung im Patientenleben, welches nicht als Komorbidität einer anderen psychischen Erkrankung auftritt (Möller H.J., Laux G., Kapfhammer H.P., 2011). Die Entstehung einer depressiven Störung ist meist multifaktoriell, wobei genetische, biologische und psychosoziale Faktoren miteinander interagieren. Ein wichtiger Faktor scheint auch die eigene Einstellung und der Charakterzug zu sein (Nemes B., Cozman D., 2016). Die Pathogenese depressiver Störungen ist noch nicht geklärt, dennoch gibt es einige Hypothesen zur Entstehung: Die wichtigste Hypothese ist die Monoamin - Hypothese. Dabei kommt es zu den Symptomen einer Depression aufgrund eines Ungleichgewichts

## Einführung

zwischen monoaminergen Neurotransmittern (Nutt D.J., 2008, Prins O. et al., 2011, Köhler S. et al., 2016). Es zeigte sich in Studien, dass es bei Erschöpfung der Monoamin - Speicher, vor allem der Tryptophan - Speicher, aber auch der Norepinephrin - und Dopamin - Speicher, zu einer Stimmungsverschlechterung bei Patienten mit remittierter depressiver Störung oder bei Patienten mit depressiven Störungen in der Familie kam (Ruhe H.G. et al., 2007). Gesunde Patienten erlebten keine Stimmungsverschlechterung, was auf eine biologische Vulnerabilität hindeutet. Eine weitere Hypothese besagt, dass die Neurogenese wie auch die synaptische Plastizität bei einer Depression gestört ist (Sheline Y.I., 2000) (Apple D.M. et al., 2016) (Kempermann G. et al., 2003). Zu einer Störung der synaptischen Plastizität kommt es durch Erhöhung der intrazellulären, postsynaptischen Kalziumkonzentration und damit zu einer Herunterregulierung der synaptischen Informationsübertragung, was sich in Symptomen einer Long - Term - Depression äußert. Stress scheint hier der Trigger für die Herunterregulierung der synaptischen Informationsübertragung zu sein (Chaudhury D. et al., 2015). In mehreren Studien zeigte sich ein Verlust am Hippocampus - Gewebe bei depressiven Patienten und eine Störung im BDNF (BDNF = Brain - Derived - Neurotrophic - Factor) - abhängigen Signaling, das für die Neurogenese von Bedeutung ist (Yvette I. et al., 2011) (Duman R.S., Monteggia L.M., 2006) (Wang H. et al., 2015). Es scheint eine Verbindung zwischen Neurogenesestörung und peripheren inflammatorischen Prozessen zu geben. Dabei kommt es bei chronisch, entzündlichen Systemerkrankungen nicht nur zu einer Entzündungsreaktion in der Peripherie, sondern auch zu Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem. Eine Neuroinflammation führt zur Aktivierung von Mikroglia, die abhängig von Zytokintypen und - spiegel, zur Neurogenese beitragen kann (Chen Z. and Trapp B.D., 2015); in den meisten Fällen aber unterdrücken Mikroglia die Neurogenese im Hippocampus (Chesnokova V. et al., 2016)(Tang M.M. et al., 2016). Bei persistierendem Stress kann es zu einer Überstimulierung der Hypothalamus / Hypophysen - Achse kommen, was zu einer erhöhten Produktion von dem Glukokortikoid Kortisol führt. Dieses greift in den Glutamat - Signalweg ein und löst ein Verhalten ähnlich einer depressiven Störung aus (McGinn M.A. et al., 2016) (Sapolsky R.M., 1999). Auch exogen zugeführte Glukokortikoide können eine Dysregulation der Hypothalamus / Hypophysen - Achse verursachen (Demuyser T. et al., 2016) (McEwen B.S., 1999). Eine andere Hypothese sind inflammatorische Prozesse im Körper, die bei der Pathogenese der Depression eine

## Einführung

Schlüsselrolle spielen (Miller A.H. et al., 2009, Hashimoto K., 2015) (Raison C.L. et al., 2010). In einer post - mortem Studie bei Patienten mit depressiven Störungen in der Krankengeschichte zeigten sich erhöhte Spiegel pro - inflammatorischer Zytokine im vorderen Kortex (Shelton R.C. et al., 2011). Bei depressiven Störungen kann es zu einer Aktivierung von Monozyten und neutrophilen Zellen kommen als auch zu einer verstärkten Produktion von T - Zellen und der Proliferation von B - Zellen. Ein erhöhter Spiegel an akuten Phase - Proteinen und eine Produktion von IL - 1 und IL - 6 kann auftreten, welches auf ein Wechselspiel zwischen ZNS und Immunsystem zurückzuführen ist. Das ZNS beeinflusst das Immunsystem durch Bildung von ACTH, Glukokortikoiden,  $\beta$  - Endorphin, Prolaktin und Wachstumshormonen. Das Immunsystem andererseits beeinflusst das ZNS durch die Wirkung der Monozyten und Lymphozyten, die Auswirkungen auf die noradrenerge, serotonerge und endokrine Funktion haben (Maes M., 1995). Dabei ist ungeklärt, ob depressive Verstimmungen zu einer Inflammation des ZNS führen (Stewart J.C. et al., 2009) oder eine chronisch, systemische Entzündung zu einer Depression (Gimeno D. et al., 2009) (van den Biggelaar A. H.J., 2007). Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem akute Phase - Protein CRP und depressiven Störungen wurde untersucht und bestätigt (Valkanova V. et al., 2013) (Howren M.B. et al., 2009). Anti - inflammatorische Medikamente scheinen die depressiven Symptome zu verbessern, dabei können pro - inflammatorische Marker als Biomarker für das Ansprechen einer anti - depressiven Therapie dienen (Hashimoto K., 2015) (Müller N., 2013). Um diese Hypothese zu bekräftigen, sollte ein Zusammenhang zwischen Depression und inflammatorischer Marker bei Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht werden, was in dieser Arbeit unternommen wird.

### 1.2.1. Folgen einer Depression bei RA - Patienten

Per Definition ist eine (major) Depression, eine durch einzelne oder rezidivierende depressiven Episoden gekennzeichnete psychiatrische Erkrankung, die mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergeht und Personen jeden Alters, Kultur und sozioökonomischen Hintergrundes betreffen kann. Depressionen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen weltweit. Die Lebenszeitprävalenz wird mit 12 – 17 % angegeben. Frauen haben ein erhöhtes Risiko gegenüber Männern. Die Erkrankung

## Einführung

kann in jedem Alter eintreten. Jedoch gibt es eine besondere Häufung zwischen dem 20. - 40. Lebensjahr. Typische Symptome einer Depression sind häufige Episoden von Traurigkeit, Schlafstörung, Gewichtsabnahme, Morgentief, Hoffnungslosigkeit und keinen Spaß mehr an Dingen, die früher Freude bereitet haben. Normalerweise erreichen Patienten nach Abklingen einer depressiven Episode ihr normales Funktionsniveau. Trotz vollständiger Remission bleiben in 20 - 30 % der Fälle einige depressive Symptome dauerhaft bestehen (Bauer Prof. Dr. Dr. M., 2009). Gerade bei Patienten mit RA können depressive Störungen zu schwerwiegenden Folgen führen: Depression lässt die Mortalität ansteigen und geht mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Funktionsunfähigkeit einher. Mitunter kommt es zu einer Verminderung der Lebensqualität und Lebensfunktion (Cotrena C. et al., 2016). Es besteht ein erhöhtes Risiko für Suizidalität (Miret M. et al., 2013) (Hawton K. et al., 2013). Unter anderem können depressive Verstimmungen den Krankheitsverlauf beeinflussen. Eine negative Beurteilung von Symptomen und Krankheit kann die Effektivität der Behandlung beeinträchtigen (DiMatteo M.R. et al., 2000). Schmerzen können kontinuierlich auftreten als auch verstärkt wahrgenommen werden (Smolen J.S. et al., 2016). Die Patienten fühlen sich oft müde und abgeschlagen (Zautra A.J. et al., 2007). Aufgrund einer Depression kann es sowohl zur Arbeitsunfähigkeit als auch zu finanziellen Problemen kommen. Weiterhin zeigen sich öfter Nebenwirkungen von Medikamenten bei RA - Patienten mit Depressionen (Lok E.Y. et al., 2010). Erwähnenswert ist hier, dass Rheumatologen zur Erfassung depressiver Störungen standardisierte Fragebögen verwenden sollten, wobei die Patienten bei Auffälligkeiten in der Beantwortung der Fragen an einen Facharzt überwiesen werden sollten.

### **1.2.2. Hypothesen für ein erhöhtes Risiko von Depression bei RA - Patienten**

Depression ist eine Krankheit, die ebenso wie die RA, mehr Frauen als Männer befällt. Die genaue Pathogenese ist dennoch unklar. Gerade bei Patienten mit RA - im Vergleich zu anderen chronischen Krankheiten - zeigt sich ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Depression. Eine Ursache könnte sein, dass vor allem bei Patienten mit einem schwerwiegenden Krankheitsverlauf die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität stark eingeschränkt sind (Dickens C. et al., 2003). Es besteht ein erhöhtes Auftreten von

## Einführung

psychologischem Stress. Dieser wiederum provoziert das Aufkommen depressiver Verstimmungen (Cohen S., 2007) (Patki G. et al., 2013). Oft entwickelt sich jedoch eine Depression aus einem multifaktoriellen Geschehen: Durch Funktionseinschränkung aufgrund der RA kommt es zu sozialen Problemen und der Produktion von Angst und Stress aufgrund unsicherer Erwerbstätigkeit. Fehlender familiärer Rückhalt verstärken diese Symptome (Brown L.H. et al., 2011) und führen zu negativ emotional - basierten Coping Strategien (Resignation, Protest und Isolation) (Gafvels C. et al., 2012) (Thompson R.J. et al., 2012). Eine andere Möglichkeit für ein erhöhtes Risiko beruft sich auf neuroimmunobiologischen Mechanismen. Hierbei wird betont, dass sowohl bei der Entstehung von Depressionen als auch bei der Entstehung einer RA immunologische Prozesse eine wichtige Rolle spielen. Bei beiden kommt es zu einer Aktivierung des Immunsystems und zu einer Produktion von pro - inflammatorischen Zytokinen (TNF - alpha, IL - 1, IL - 6, IL - 15, IL - 18). Dabei spielen vor allem die Zytokine IL – 1  $\beta$  und TNF - alpha eine besondere Rolle. In einer experimentellen Studie konnte bewiesen werden, dass die Induktion von IL – 1  $\beta$  und TNF - alpha zu Symptomen ähnlich einer depressiven Störung führen kann. Bereits Anfang der 90er Jahre stellte Maes die These auf, dass akute Phase – Proteine, wie CRP, Symptome einer depressiven Störung verursachen können (Maes M. et al., 1995) (Dantzer R. et al., 2008) (Morris A.A. et al., 2011). Zytokine reduzieren den Tryptophan Spiegel und führen zu einer Störung in der Serotoninsynthese (Es kommt zur Aktivierung des Enzyms Indoleamine - 2,3 - Dioxygenase) (Remus J.L. et al., 2016) (Dantzer R., 2012).

### 1.3. Zielsetzung und Fragestellung

Diese Arbeit setzt sich zum Ziel, die Prävalenz von depressiven Verstimmungen bei Patienten mit RA zu untersuchen als auch psychologische und klinische Parameter zu betrachten, die einen Zusammenhang zwischen depressiven Verstimmungen und einer RA erklären könnten:

## Einführung

1. RA - Patienten sind aufgrund der chronisch, progredienten Erkrankungen oft stark im Leben beeinträchtigt. Durch Funktionseinschränkungen kann es zum Verlust der Arbeitsstelle kommen. Häufig klagen RA - Patienten auch über eine soziale Isolation.

**Sind Familie, Familienstand, Erwerbstätigkeit und Alter verantwortlich für die Ausprägung depressiver Symptome bei RA – Patienten?**

2. Klinische und laborchemische Aktivitätsmarker spielen bei der Diagnostik einer rheumatoiden Arthritis eine bedeutende Rolle. Auch bei der Behandlung von RA - Patienten existiert eine große Vielfalt an Medikamenten. Jährlich werden neue Entwicklungen bekannt und eingesetzt.

**Gibt es eine Assoziation zwischen Rheumafaktor, ACPA, Funktionsunfähigkeit, Krankheitsaktivität, CRP und depressiven Störungen bei RA – Patienten? Besteht ein Zusammenhang zwischen der Art von Medikamenten und der Entstehung depressiver Symptome bei RA - Patienten?**

3. Hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese handelt es sich bei der RA um ein multifaktorielles Geschehen. Patienten unterscheiden sich von der Normalbevölkerung vor allem durch vermehrten sozialen Stress und Funktionseinschränkungen.

**Spielen psychologische Parameter für RA - Patienten eine wichtige Rolle bei depressiven Störungen? Dabei soll Fatigue, Angst, Schmerzen, Stress und Lebensqualität untersucht werden.**

## Einführung

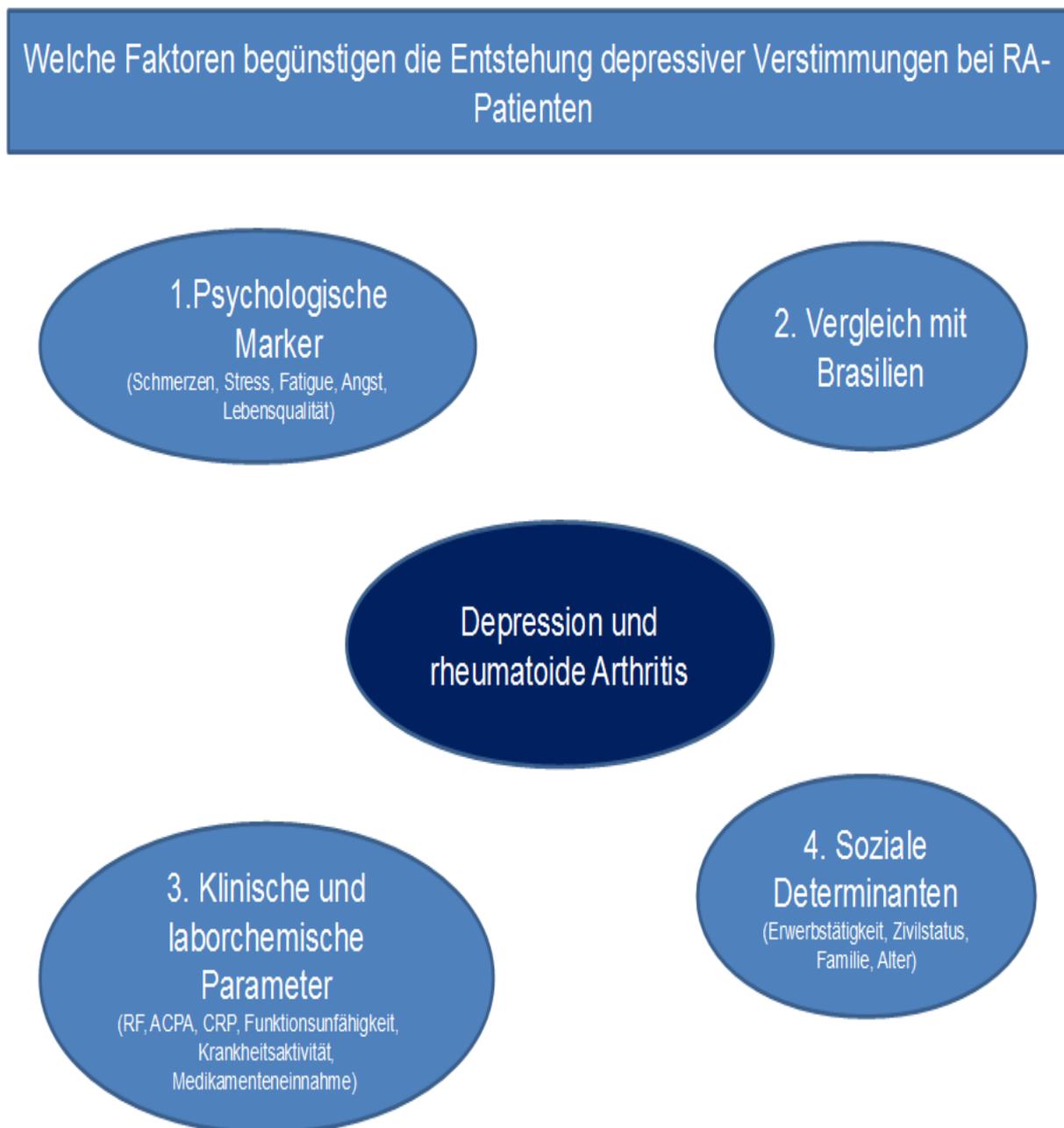
4. Wie bereits in 1.1.5 angesprochen, unterscheidet sich die Ausprägung depressiver Symptome bei RA - Patienten abhängig von Bevölkerungsgruppen.

**Unterscheiden sich RA - Patienten abhängig von Bevölkerungsgruppen bei der Ausprägung depressiver Symptome ? Ein Vergleich zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten wird untersucht.**

## Einführung

Folgende Grafik zeigt anschaulich, welche Faktoren in dieser Studie untersucht werden und eine Auswirkung auf die Entstehung depressiver Störungen haben.

### Welche Faktoren begünstigen die Entstehung depressiver Verstimmungen bei RA - Patienten?



## **2. Methoden und Materialien**

### **2.1. Studiendesign**

Die vorliegende Untersuchung wurde als prospektive, kontrollierte Studie vorbereitet und durchgeführt. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Depressivität bei Patienten mit RA und der Vergleich von Patienten bezüglich Medikamentenanamnese, psychologischer Faktoren, klinischer Marker, sozialer Determinanten und den Vergleich mit brasilianischen RA - Patienten. Psychologische Faktoren sollten anhand Fragebögen, die von den Patienten selbst ausgefüllt wurden, erhoben werden. Klinische Parameter wurden von mir untersucht oder retrospektiv aus den Labordaten der Krankenakte von dem Tag des Interviews herausgesucht. Die Medikamentenanamnese und soziale Determinanten wurden von den Patienten erfragt, bei Nichtwissen wurden die fehlenden Daten durch die Krankenakte ergänzt. Der Vergleich mit brasilianischen RA - Patienten erfolgte nach dem gleichen Schema wie bei den deutschen RA - Patienten im Rahmen eines Auslandssemester in Brasilien.

### **2.2. Verzeichnis der verwendeten Materialien und Beschreibung des Untersuchungskollektivs**

#### **2.2.1. Materialien**

##### **2.2.1.1. Fragebögen**

##### **2.2.1.2. Schmerzfragebogen (painDETECT)**

Die Schmerzen wurden mit der VAS (Visuel Analog Skala) eingeteilt in: schlimmste Schmerzen (worst pain), akute Schmerzen (current pain) und Durchschnittsschmerz (average pain). Dabei konnte der Patient auf einer Skala von 0 - 10 cm bzw. 0 - 100 mm die Stärke angeben (Krause M.L. et al., 2015). Beim painDETECT wird nach der

## Methoden und Materialien

Eigenschaft der Schmerzen (Schmerzintensität, Schmerzverlaufsmuster, Haut-schmerzlokalisationen und ggf. Schmerzausstrahlungen, Schmerzqualitäten und -intensitäten) gefragt. Die Antworten auf die Fragen werden zu einem Gesamtscore (Minimalwert: - 1; Maximalwert: 38) addiert und mit den Punktwerten von ausstrahlenden Schmerzen, Dauerschmerzen oder Schmerzattacken verrechnet. Bei einer Punktzahl von bis zu 12 Punkten (< 15 %) ist ein neuropathisches Schmerzsyndrom unwahrscheinlich. Bei einer Punktzahl von  $\geq 19$  Punkten ist ein neuropathisches Schmerzsyndrom wahrscheinlich. Zwischen 12 und 18 Punkten ist die Aussage nicht eindeutig. Seine Sensitivität und Spezifität liegen bei über 80 Prozent. Wichtig hierbei ist, dass der painDETECT ein Screeningbogen ist und keine ärztliche Diagnostik ersetzen kann (Freyhagen R. et al., 2006) (Baron R. et al., 2009) (Amris K. et al., 2010).

### **2.2.1.3. Stressfragebogen (Perceived Stress Questionnaire mit 30 Items)**

Zur Untersuchung von Stress wurde der Perceived Stress Questionnaire (PSQ - 30) benutzt. Der Test ist zur subjektiven Wahrnehmung, Bewertung und Weiterverarbeitung von Stressoren gedacht. Dieser Fragebogen dient der Dominanz und Objektivierbarkeit von äußeren Stressoren zur Verbesserung der medizinischen und therapeutischen Behandlung. Die Dauer des Tests beträgt ungefähr 5 Minuten. Bei den Fragen handelt es sich um die Zeitspanne der letzten 4 Wochen. Die Antwortmöglichkeiten gehen von 1 (fast nie) bis 4 (meistens). Der Test beinhaltet einige Sub - items wie Bedrohung, Überbelastung, Irritabilität, Verlust von Freude, Fatigue, Sorge und Anspannung. Der Gesamtscore wird durch Addition der einzelnen Antwortmöglichkeiten berechnet. Zu beachten ist, dass einige Fragen umkodiert werden müssen (Item 1, 7,10, 13, 17, 21, 25, 29). Zur Bewertung der Ergebnisse: Wer einen Gesamtscore von 57 Punkten hat, liegt im Bevölkerungsdurchschnitt. Ab einen Gesamtwert von 75 gehört man zu den 10 % der Gestressten der Nominierstichprobe. Es kann auch der PSQ – Index bestimmt werden: Gesamtscore – 30 / 90. Dabei muss beachtet werden, dass beim Vergleichen der Mittelwerte auf Geschlecht und Alter geachtet wird (Levenstein S. et al., 1993) (Fliege H., 2005). Stress spielt eine wichtige Rolle für die Ausbildung von Krankheiten. Verhaltensänderungen (Gesteigerter Nikotingenuss, Schlafstörungen, Non - Compliance

## Methoden und Materialien

bei medikamentöser Therapie) um Stress zu vermeiden oder ihm aus dem Weg zu gehen, können zu einem erhöhten Krankheitsrisiko führen. Physiologisch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Kortisol, was sich in einer systemischen Antwort des Körpers äußert. Durch Stress oder durch Entzündungsprozesse ausgelöste Störungen in der Regulation des Immunsystems können depressive Störungen verursachen (Cohen S. et al., 2007). Dabei kann es zur Zerstörung und Atrophie von Neuronen kommen, die sich vor allem im Hippocampus befinden. Doch auch systemische Entzündungen, wie sie bei RA - Patienten auftreten, können Stress auslösen (Affleck G. et al., 1997). Gerade bei RA - Patienten, die die Diagnose erst seit kurzer Zeit gestellt bekommen, tritt vermehrt Stress auf (Coty M.B. et al., 2015). Protektive Faktoren sind: Rückhalt in der Familie (Overman C.L. et al., 2014), positive Einstellung (Knittle K.P. et al., 2011), geringe Krankheitsaktivität, geringe Funktionseinschränkung und regelmäßige Aktivitäten (Katz P. and Morris A., 2007).

### **2.2.1.4.    Angstfragebogen (STATE/TRAIT - Anxiety Inventory)**

Dieser Fragebogen eignet sich zur Feststellung von Stress und habitueller bzw. aktueller Angst. Dabei geht es um die Unterscheidung zwischen Angst als Zustand (STATE) und Angst als Eigenschaft (TRAIT). Der Test beinhaltet 2 Fragebögen mit jeweils 20 Items pro Bogen. Beim STATE bestehen die Fragen aus 10 positiven und 10 negativen, beim TRAIT aus 13 positiven und 7 negativen. Der Summenwert wird getrennt berechnet; es werden Werte von minimal 20 bis maximal 80 Punkten erreicht. Bei der Verwendung von beiden Fragebögen, sollte zuerst immer die STATE - Angstskala verwendet werden. Der gemeinsame Einsatz der Skalen ermöglicht eine Aussage über den Zusammenhang zwischen Angst als Eigenschaft und Angst als Zustand. Damit es zu keinen verfälschten Ergebnissen kommt, ist es wichtig, eine neutrale, nicht angstauslösende Erhebungssituation dazustellen. Bei Frauen über 60 Jahren kann es zu einem signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Männern kommen. Bei der Bewertung muss außerdem auf die einzelnen Altersbereiche eingegangen werden. (Altersbereich: 15 - 29 Jahren, 30 - 59 Jahren, älter als 60 Jahre) Bei der Handhabung der einzelnen Fragebögen gilt folgendes: Die Fragebögen können einzeln oder in Gruppen bearbeitet werden. Die

## Methoden und Materialien

Bearbeitungszeit beträgt zwischen 3 bis 6 Minuten. Das Wort „Angst“ sollte möglichst vermieden werden; besser ist es den Fragebogen als Test zur Selbstbeschreibung zu bezeichnen. STATE Angstsкала: Bei diesem Fragebogen wird der Patient gefragt, wie er sich gerade fühlt. Als Antwortmöglichkeiten hat er die Auswahl von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) Punkten. Hierbei geht es um die Überprüfung der Auswirkung verschiedener Stressoren. Der Summenwert der STATE - Angstsкала stellt ein Maß für die Intensität eines emotionalen Zustandes dar, der gekennzeichnet ist durch Anspannung, Besorgtheit, Nervosität, innere Unruhe und Furcht vor zukünftigen Ereignissen. Dabei entspricht ein Wert von 20 Punkten, dem Nichtvorhandensein und ein Wert von 80 Punkten, der maximalen Intensität dieses Gefühls. Bei der TRAIT - Angstsкала wird der Patient gefragt, wie er sich im Allgemeinen fühlt. Auch hier hat er die Auswahl zwischen 1 (fast nie) bis 4 (fast immer) Punkten. Die Erfassung von Angst als Eigenschaft erfolgt einmal durch Aussagen, die in Richtung Angst formuliert sind und Aussagen, die in Richtung Angstfreiheit gehen. Die TRAIT - Angstsкала dient zur Erfassung individueller Unterschiede im Ausprägungsgrad der Ängstlichkeit (Laux L. et al., 1981) (Fachbereich Psychologie I: Diagnostik. Das deutschsprachige State-Trait-Angstinventar, 2002).

### **2.2.1.5.    Depressionsfragebogen I               (Beck – Depression – Inventar)**

Bei Patienten mit RA treten zu 20 - 25 % Angst und Depressionen auf (Dickens C. et al., 2003) (Margaretten M. et al., 2011). Depression stellt die häufigste Komorbidität in RA - Patienten da (van den Hoek J. et al., 2013, 2015) und ist auch der Grund für eine gesteigerte Mortalität (Ang D.C. et al., 2005), verminderte Lebensqualität (Moussavi S. et al., 2007) und verstärkte Funktionsunfähigkeit (Löwe B. et al., 2004). Um die Depression ganzheitlich zu erfassen, sind evaluierte Fragebögen von besonderer Bedeutung. Der Fragebogen Beck Depression Inventar (BDI I - II) gehört zu den in Forschung und Praxis am häufigsten eingesetzten Messinstrumenten. Der BDI ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen mit 21 Fragen zur Bestimmung der Schwere einer Depression bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen. Zu betonen ist dabei, dass es sich nicht um ein Diagnoseinstrument handelt. In den 21 Items werden Traurigkeit, Schuldgefühle, Pessimismus, Selbstanklage, Schlafstörung, Müdigkeit, Appetitverlust und

## Methoden und Materialien

andere typische Symptome für depressive Verstimmungen abgefragt. Der Schweregrad wird durch jeweils vier Ich - Aussagen bestimmt. Dabei wird meist nach der Häufigkeit der Symptome gefragt. Ausgewählt wurden die Symptome nach den Symptomen, die bei Patienten im Rahmen einer Psychotherapie oft, bei nicht - depressiven Patienten selten genannt wurden. Die Dauer der Bearbeitung des Fragebogens liegt zwischen 10 - 15 Minuten, bei Entscheidungsschwierigkeiten bei circa 20 Minuten. Es spielt keine Rolle, ob der Test vom Patienten selbst gelesen wird oder vom Untersucher. Die Auswertung ergibt sich aus der Addition der Punktwerte der angekreuzten Aussagen. Bei Mehrfachkreuzung wird nur die Antwort mit dem höchsten Schweregrad in die Auswertung hinzugezählt. Im Übrigen sind die Item - Trennschärfen bei älteren depressiven Patienten niedriger als bei jüngeren. Das liegt daran, dass die Items Appetitverlust, Hypochondrie, Gewichtsverlust und Libidoverlust auch altersabhängig und nicht nur depressivspezifisch sind. Gerade bei RA - Patienten scheint es oft schwer, depressive Symptome von krankheitsspezifischen Symptomen abzugrenzen (Pincus T. et al., 1993). Der Schwerpunkt des BDI liegt in der kognitiven Symptomatik; Motorische Symptome fehlen und Angst - spezifische Symptome sind auch nicht enthalten. Es besteht eine mäßige Korrelation mit Angstskalen. Zur Einschätzung der Schwere der depressiven Verstimmungen beim BDI existiert folgende Auswertung: Gesamtwerte unter 11 Punkten bedeutet unauffällig in Hinblick auf depressive Verstimmungen, Werte von 11 bis 17 Punkte weisen auf eine leichte bis mäßige Ausprägung depressiver Verstimmungen hin, ab 18 Punkte erscheinen die depressiven Verstimmungen klinisch relevant (Weyer G., 2005). Seit 1994 gibt es eine überarbeitete Version BDI I - II, die in „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition“ (DSM-IV; 1994) gelistet ist; 4 Items des BDI wurde im BDI I - II durch neue Items ersetzt. Dabei wurden die Symptome Unruhe, Wertlosigkeit, Energieverlust und Konzentrationsschwierigkeiten erfasst. Die Fragen wurden einfacher und verständlicher formuliert und der Zeitraum wurde auf 2 Wochen erweitert. Hierbei mussten auch die Schwellenwerte neu definiert werden: 0 - 13 Punkte bezeichnet einen minimalen Rang, 14 - 19 Punkte präsentiert Symptome einer milden Depression, 20 - 28 Punkte eine moderate Depression und 29 - 63 Punkte eine schwere Depression (Schaub A. Et al., 2013) (Beck A.T. Et al., 1996) (Kühner C et al., 2007).

### **2.2.1.6.    Depressionsbogen II               (Montgomery Asberg Depression Scale)**

Der Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) ist ein Depressionsfragebogen zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression, der mittels Fremdbeurteilung erhoben wird. Er trennt zwischen gesunden und kranken Patienten, eignet sich aber nicht zur Differentialdiagnostik. Oft wird er bei Studien eingesetzt, um eine antidepressive Behandlung zu bewerten (Möller H.J. et al., 2007). Er besteht aus 10 Items, wobei sichtbare und im Gespräch mitgeteilte Symptome in die Bewertung eingehen. Die Items ähneln den Fragen des BDIs; unter anderem werden Traurigkeit, Antriebslosigkeit, innere Anspannung, Schlaf - und Appetitverlust abgefragt. Es gibt eine einheitliche Einteilung hinsichtlich des Schweregrades der Symptome mittels 7 – Stufen Skala (0 - 6 Punkte). Der Summenwert der einzelnen Items gibt den Schweregrad einer Depression an. Der Fragebogen existiert bereits seit 1982 im deutschsprachigen Raum, wurde aber erst 1988 veröffentlicht. Die Beurteilung muss nicht von einem Psychiater durchgeführt werden, sondern kann ebenso von Psychologen, Allgemeinärzten oder geschulten Pflegepersonal erhoben werden. Die Dauer beträgt im Durchschnitt 15 Minuten. Bei der Auswertung wird ein Summenwert von 0 - 12 Punkten als geheilt, von 13 - 21 Punkten als leichte depressive Verstimmung, von 22 - 28 Punkten als mäßig depressive Verstimmung und 29 – 60 Punkten als schwere depressive Verstimmung gedeutet (Weyer G., 2005).

### **2.2.1.7.    Depressionsfragebogen III               (Hamilton Depression Rating Scale)**

Die 17 – Item – Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) wird als Semi - Goldstandard vor allem bei Studien verwendet (Ruhe H.G. et al., 2005). Die HDRS ist ein Fragebogen, der von den Patienten selbst ausgefüllt wird. Es existieren mehrere Versionen mit einer unterschiedlichen Anzahl an Items (6,17, 21, 24, 36 -I tems) (Williams J.B., 2001); dabei werden längere Versionen benutzt, um neurovegetative Symptome abzudecken (Hypersomnie, Hyperphagie). Der hier verwendete Fragebogen besteht aus 17 - Items;

## Methoden und Materialien

Diese sprechen depressive Verstimmungen, Schuldgefühle, Suizid, Schlaflosigkeit, vegetative und somatische Symptome, Angst und Gewichtsverlust an. Die Bearbeitungszeit beträgt zwischen 15 - 20 Minuten. Jedes Item besitzt als Antwortmöglichkeit zwischen 0 - 2 oder 0 - 4 Punkte. Die Punkte werden am Ende des Fragebogens summiert; dabei können als Höchstpunktzahl 52 Punkte erreicht werden. Bei einem Gesamtwert zwischen 0 - 7 Punkten, ist der Patient gesund oder in klinischer Remission. Bei Werten über 20 Punkten spricht man von einer schweren depressiven Störung (Hamilton M., 1960).

### 2.2.1.8. Lebensqualität

#### (Short – Form – Health – Survey Fragebogen mit 36 Fragen)

Viele Faktoren führen zu einer verminderten Lebensqualität. Bei RA - Patienten sind vor allem Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten und damit auch berufliche Einschränkungen für einen Verlust der Lebensqualität verantwortlich (Uhlir T. et al., 2014) (Boonen A. et al., 2011). Der Short – Form – Health – Survey 36 Test (SF – 36) dient der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gleichzusetzen mit subjektiven Gesundheitsindikatoren.

Dieses Konstrukt wird von 4 Komponenten getragen:

- das psychische Befinden
- die körperliche Verfassung
- die sozialen Beziehungen
- funktionale Kompetenz der Befragten

Das Ziel dieses Messinstrumentes ist es, möglichst nah am Erkrankungsbild, die therapiebegleitenden Veränderungen des Erlebens und Verhaltens von Patientengruppen zu erfassen. Das weltweit verbreitete und ökonomische Messinstrument ist der Short - Form (SF) 36 Health Survey. Dieser Test ist eine gekürzte Form eines in der „medical outcome study“ entwickelten Messinstrumentes (McHorney C.A. et al., 1993, 1994). Der Fragebogen besteht aus 36 Items, die mehreren Themenbereichen zugeordnet sind. Die

## Methoden und Materialien

Antwortmöglichkeiten variieren zwischen einfachen ja / nein Fragen und bis zu sechs - stufigen Antwortskalen. Der SF - 36 umfasst 8 Dimensionen der subjektiven Gesundheit mit unterschiedlichen Itemzahlen. Dabei ist die soziale Dimension im Gegensatz zur körperlichen Funktionsfähigkeit und psychischen Gesundheit eher unterrepräsentiert. Es gibt zwei verschiedene Versionen des Fragebogens: die Standardversion, die sich auf die letzten vier Wochen bezieht und die „akut“ Version, die sich auf die letzte Woche bezieht. Ähnlich dem SF - 36 gibt es auch den SF - 12, der aus 12 Items besteht. Beide Fragebögen sind sowohl in der Form der Fremdbeurteilung als auch des Interviews erhältlich. Der Aufbau des SF - 36 ist so konstruiert, dass die Patienten die Möglichkeit haben, unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand und Alter, einen Selbstbericht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erhalten. Deshalb besteht der SF - 36 aus einfachen, klar verständlichen Fragen und Instruktionen. Die Bearbeitungszeit schwankt zwischen 7 und 15 Minuten. Nach Bearbeitung des Fragebogens sollte dieser von einer autorisierten Person nochmals überprüft werden, damit fehlende Antworten das Ergebnis nicht verfälschen. Die Auswertung erfolgt durch Addition der einzelnen Items, wobei für einige Skalen spezielle Gewichtungen einbezogen werden müssen. Dazu existiert ein computerisiertes Auswertungsprogramm, das sowohl die Zusammenfassung der Skalen als auch deren Addition bzw. Gewichtung expliziert. Dabei werden die Ergebnisse in Werte zwischen 0 und 100 transformiert. Die Normalbevölkerung besitzt einen Mittelwert von 50 Punkten mit 10 Punkte Standardabweichung bei der körperlichen Summenskala als auch bei der psychischen Summenskala. Werte unter 50 Punkten bedeuten, den Patient geht es schlechter als der Normalbevölkerung (Ellert U. et al., 2004) (Morfeld M. et al., 2011).

### **2.2.1.9. Fatigue I (Multidimensional Fatigue Inventory mit 20 Fragen)**

Fatigue ist ein sehr häufiges auftretendes Symptom bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung. 70 % der RA – Patienten leiden an einer Fatigue (Hewlett S., 2011). Typische Symptome einer Fatigue sind eine ausgeprägte Müdigkeit, Energieverlust und das Gefühl „ausgebrannt“ zu sein (Norheim K.B., 2011). Die Fatigue gehört zu den häufigsten Symptomen, die von Ärzten bei RA – Patienten gesehen werden. Fatigue existiert und interagiert mit anderen Faktoren, wie depressiven Störungen, Anämie, Infektion / Fieber,

## Methoden und Materialien

Schmerzen, Schlafstörungen und Stress. Ein hohes Maß an Fatigue kann die Lebensqualität negativ beeinflussen und kann bei RA - Patienten zur Berufsunfähigkeit, persönlichen Störungen, Unfähigkeit an Rehabilitationsprogrammen teilzunehmen und zu angespannten Beziehungen führen (Cella D. et al., 2005). Zur Feststellung einer Fatigue eignet sich der Multidimensional Fatigue Inventory (MFI - 20) als Selbstausfüller - Fragebogen (Lin J.M. et al., 2009). Dieser besteht aus 20 Fragen, die verschiedene Aspekte der Fatigue abdecken. Diese 20 Items werden in 5 Skalen zusammengefasst. Jede Skala umfasst also 4 Items, von denen jeweils 2 Indikativ für eine Fatigue stehen und 2 kontra - Indikativ. Ein hoher Score deutet auf einen hohen Fatigue - Grad hin. Der Zeitraum, auf der sich der Fragebogen bezieht, umfasst die letzten 7 Tage. Die Antwortskala umfasst 5 Stufen und geht von der Zustimmung zu „ ja, das trifft zu“ bis zu „ nein, das trifft nicht zu“. Der Ausfüllende soll die Stufe ankreuzen, die seinem oder ihrem Zustand intuitiv am ehesten entspricht. Zur Beurteilung der Auswertung besteht die Möglichkeit der Einteilung in Subskalen: (General Fatigue) Allgemeine Fatigue, (Physical Fatigue) körperliche Erschöpfung, (Reduced Activity) reduzierte Aktivität, (Reduced Motivation) reduzierte Motivation oder (Mental Fatigue) geistige Erschöpfung. Hierbei sollte zur Beurteilung der allgemeinen Fatigue die Subskala der Allgemeinen Fatigue eingesetzt werden (Brähler E., 2010). Eine weitere hier angewendete Möglichkeit ist die Addition der Subskalen zur Bildung eines Score über alle 20 Items. Dabei ergibt sich ein Wert zwischen 25 und 100 Punkten. Als Vergleichswert junger Personen (16 - 40 Jahren) der Allgemeinbevölkerung dient  $M = 34$  mit einer Standardabweichung von 12. Als Mittelwert der Allgemeinbevölkerung dient  $M = 41$  mit einer Standardabweichung von 16. Auch hier gilt: Höhere Werte sprechen für einen hohen Grad an Fatigue (Hinz A. et al., 2011) (Hinz A. et al., 2005).

### **2.2.1.10. Fatigue II**

#### **(Functional Assessment Chronic Illness Therapy – Fatigue)**

Der Functional Assessment Chronic Illness Therapy – Fatigue Fragebogen (FACIT - F) wurde 1997 für Onkologie - Patienten mit Anämie entwickelt und ist immer noch ein funktionell wichtiges Messinstrument in der Krebstherapie. Er enthält folgende Items: physikalische Fatigue, funktionelle Fatigue, emotionale Fatigue und soziale Konsequenzen

## Methoden und Materialien

von Fatigue. Dieser Fragebogen beinhaltet 13 Items, die zu einem Summen - Score addiert werden. Die Antwortmöglichkeiten bestehen aus 5 verschiedenen Symptomäußerungen von „ überhaupt nicht“ bis „sehr oft“. Die Symptome beziehen sich auf die letzten 7 Tage. Dieser Test eignet sich für chronische Krankheiten wie RA , PsA (Psoriasis Arthritis), OA oder SLE (Systemischer Lupus Erythematodes). Der Patient kann den Fragebogen in Eigenarbeit ausfüllen oder er wird von einem Untersucher interviewt. Im FACIT - F gibt es 2 Items, die positiv ausfallen und daher umcodiert werden müssen. Zur Auswertung werden alle Items addiert, mit der Zahl 13 multipliziert und anschließend durch die Zahl der Fragen dividiert, die die Patienten beantwortet haben. So kann der Score trotz vergessener Antworten gemessen werden. Zur Wertung des Fragebogens müssen dennoch 50 % der Fragen beantwortet werden (7 Fragen). Die Dauer der Befragung liegt zwischen 3 bis 4 Minuten. Dieser Fragebogen wird oft benutzt und deckt eine große Breite der Fatigue - Palette ab. Der Gesamtscore liegt zwischen 0 - 52 Punkten. Höhere Scores bedeuten einen niedrigen Grad an Fatigue. Mittelwerte bei gesunden Patienten liegen bei  $43,6 \pm 9,4$  Punkten im Vergleich zu RA - Patienten, die bei  $29,17 \pm 11,06$  Punkten liegen (Hewlett S. et al., 2011) (Chandran V. et al., 2007).

## Methoden und Materialien

### 2.2.2. Software zur Analyse und Auswertung von Daten

Excel®	Microsoft® GmbH, Unterschleißheim
OpenOffice.org Writer	Sun Microsystems, Inc., USA
Power Point	Microsoft® GmbH, Unterschleißheim

### 2.2.3. Untersuchungskollektiv

#### 2.2.3.1. Patientenkollektiv

Als Patientenkollektiv dienten 176 RA - Patienten, die nach den Richtlinien des American College of Rheumatology (ACR) (Aletaha D. et al., 2010) (Kay J. et al., 2012) diagnostiziert wurden und in der rheumatologischen Ambulanz der Inneren Klinik II / Rheumatologie des Universitätsklinikums Leipzig betreut wurden. Sie wurden ausführlich über den Umfang und Inhalt der Studie aufgeklärt. Die Teilnahme war freiwillig. Das positive Votum der Ethikkommission (N 4431/2011 vom 12.04.2011) lag vor Beginn der Untersuchungen vor. In Brasilien wurden 91 ambulante Patienten (Ambulanz der Poliklinik Piquet Carneiro, Vila Isabel, Rio de Janeiro, Brasilien) des Universitätsklinikums der „Universidade do Estado do Rio de Janeiro“ (UERJ) in Rio de Janeiro mit der Diagnose RA in die Studie aufgenommen.

#### **Einschlusskriterien:**

Eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten entsprechend den Diagnoserichtlinien der ACR von 2010 (Aletaha D. et al., 2010):

## Methoden und Materialien

### 1. ACR / EULAR - Klassifikationskriterien einer RA:

A) Gelenkbeteiligung	
1 großes Gelenk*	0 Punkte
2 – 10 große Gelenke	1 Punkt
1 – 3 kleine Gelenke+ (mit / ohne Beteiligung von großen Gelenken)	2 Punkte
4 - 10 kleine Gelenke (mit / ohne Beteiligung von großen Gelenken)	3 Punkte
> 10 Gelenke (davon mindestens 1 kleines Gelenk)	5 Punkte
B) Serologie (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)	
Negative RF <i>und</i> negative CCP - AK	0 Punkte
Niedrig - positive RF <i>oder</i> hoch – positive CCP - AK	2 Punkte
Hoch – positive RF <i>oder</i> hoch – positive CCP - AK	3 Punkte
C) Akute – Phase – Reaktion (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)	
Unauffälliges CRP <i>und</i> unauffällige BSG	0 Punkte
Erhöhtes CRP <i>oder</i> beschleunigte BSG	1 Punkt
D) Dauer der Beschwerden	
< 6 Wochen	0 Punkte
≥ 6 Wochen	1 Punkt

(\* große Gelenke: Schulter, Ellenbogen, Hüftgelenk, Knie, Fußknöchel + kleine Gelenke: Handwurzel -, Metakarpophalangeal -, proximale Interphalangeal -, Metatarsophalangealgelenke)

### 2. keine weiteren Ausschlusskriterien:

Von der Patientengruppe erhielt ein Patient Antidepressiva, ein Patient hatte ein Burn - Out vor mehreren Jahren, eine Patientin eine Depression 1995 und zwei Patienten depressive Phasen. Sonst keine diagnostizierte Depression im Patientenkollektiv.

## Methoden und Materialien

### 2.2.3.2. Kontrollkollektiv

Das Kontrollkollektiv bestand aus 28 Patienten mit einer diagnostizierten Osteoarthrose. Die Arthrose ist eine multifaktorielle, *primär nicht - entzündliche, degenerative* Erkrankung des Knorpels und anderen Gelenkgewebe. Durch Über - oder Fehlbelastung kommt es zur Knorpelschädigung (Herold G. und seine Mitarbeiter, 2015). Pathogenetisch kommt es zuerst zu einer Chondrozytenaktivierung, die versuchen die Balance zwischen anabolen und katabolen Stoffen wiederherzustellen. Da dies nicht gelingt, führt die Stimulierung zur Ausschüttung von Zytokinen (IL - 1 $\beta$  und TNF - alpha) und zur Hypertrophie der Chondrozyten. Daran schließen sich die Stadien, Degradierung, Mineralisierung und Vaskularisierung, an. Sichtbar wird der, als endochondrale Ossifikation bezeichnende Prozess, durch die Ausbildung von Osteophyten (Madry H. et al., 2012) (Johnson C.I. et al., 2016). Zytokine und Plasma - Proteine in der Synovialflüssigkeit können eine leichtgradige Synovitis auslösen; dann meist aber im Anfangsstadium der Erkrankung (Sohn D.H. et al., 2012). Im Gegensatz dazu ist die rheumatoide Arthritis eine *chronisch - entzündliche* Systemerkrankung, die sich in Form einer Autoimmunerkrankung mit Infiltration von Lymphozyten in die Gelenkschleimhaut äußert (Herold G. und seine Mitarbeiter, 2015).

#### **Einschlusskriterien:**

28 Patienten mit Osteoarthrose, die nach den ACR - Kriterien für Osteoarthrose der Hand (Altman R. et al., 1990) diagnostiziert wurden:

#### **Klassifikationskriterien für Osteoarthrose der Hand:**

Schmerzen in der Hand oder Steifigkeit und 3 oder 4 der folgenden Kriterien:

- Harte Gewebsverdickungen von 2 oder mehr von 10 ausgewählten Gelenken
- Harte Gewebsverdickungen von 2 oder mehreren DIP - Gelenken
- Weniger als 3 geschwollene MCP (Metacarpophalangeal -) - Gelenke
- Deformität von mindesten einem der 10 ausgewählten Gelenken

## **Methoden und Materialien**

Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen keine diagnostizierten depressiven Störungen auf. Von den 28 Patienten waren 7 Patienten männlich und 21 weiblich. Die Altersspanne bestand zwischen 41 - 83 Jahren mit einem Mittelwert von  $63 \pm 8,9$  Jahren. Die Aufklärung über die Studie als auch die Durchführung erfolgten analog zur Untersuchungsgruppe.

### **2.3. Datenerhebung**

#### **2.3.1. Ambulanz: Anamnese und klinische Daten**

Im Zeitraum von November 2011 bis Mai 2012 wurden Patienten in der rheumatologischen Ambulanz Leipzig aufgenommen und hinsichtlich der zu untersuchenden Faktoren befragt. Von Februar 2013 bis August 2013 wurden Patienten der brasilianischen Vergleichsgruppe analog der deutschen Patientengruppe interviewt. Dabei konnten nicht alle Fragebögen übernommen werden. Verfügbar auf Portugiesisch und identisch mit der deutschen Version, waren der HAQ (Health - Assessment Questionnaire), SF - 36, painDETECT, DAS 28 (Disease Activity Score mit 28 Gelenken), BDI I - II und FACIT - F. Der PSQ 30 zeigt in seiner Form keine Validität auf Portugiesisch, sodass hier der PSQ 10 verwendet wurde (Reis R.S. et al., 2010) (Faro A., 2015) (Pais Ribeiro J., 2009).

#### **2.3.2. Klinische Parameter**

##### **2.3.2.1. Krankheitsdauer der RA**

Beim klinischen Status wurde die Krankheitsdauer (in Jahren) erfragt. Differenziert wurde zwischen Jahre der Diagnose < 2 Jahre, Jahre der Diagnose zwischen 2 und 5 Jahren und Jahre der Diagnose > 5 Jahren (Heidari B. et al., 2011). Anhand der Krankheitsdauer können verschiedene Unterschiede zwischen den Patienten erkannt werden. Ein wichtiger Punkt ist die Unterscheidung der LORA – (Late - Onset Rheumatoid Arthritis) von den YORA – (Young - Onset Rheumatoid Arthritis) Patienten. Die Beschwerden äußern sich bei YORA - Patienten zwischen dem 30 – 40. Lebensjahr, bei LORA nach dem 60 - 65.

## Methoden und Materialien

Lebensjahr (Krams T. et al., 2015). LORA - Patienten weisen eine deutlich längere Diagnosezeit (Average age:  $20,7 \pm 14,3$  Monate) auf und erfahren einen späteren Krankheitsausbruch (Disease onset:  $68,4 \pm 4,6$  Jahre) (Turkcapar N. et al., 2006). Klassische Deformitäten traten bei diesen Patienten weniger auf. Eher zeigten sich Lymphknotenschwellungen, Myalgien, Gewichtsverlust und Neuropathien (Tan T.C. et al., 2016). Weniger oft findet man RF (Rheumafaktor) und ACPA positiv. Dabei scheint eine Korrelation zwischen Anämie, erhöhten CRP und chronischer Erkrankung bei LORA - Patienten zu bestehen (Innala L. et al., 2014).

### **2.3.2.2. Krankheitsaktivität (Disease Activity Score mit 28 Gelenken)**

Der Disease Activity Score für 28 Gelenke (DAS - 28) eignet sich zur Berechnung des Krankheitsaktivitätsindex. Der Fragebogen wurde von der EULAR (The European League against Rheumatism) entwickelt und stellt ein validiertes System zur quantitativen Beurteilung des Gesundheitszustandes und - fortschrittes einer RA dar (Matsui T. et al., 2007). Erste Entwicklung eines Systems zur Einschätzung der Krankheitsaktivität liefen bereits im Jahre 1990 und 1992 (van de Heijde D.M. et al., 1990, 1992) an. Von 233 RA - Patienten wurden folgende Daten erhoben: Anzahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, Morgensteifigkeit, Schmerzen, Gesundheitszustand, ESR (Erythrozyt Sedimentation Rate), Hämoglobin und CRP (van de Heijde D.M. et al., 1992). Dabei wurden 44 Gelenke untersucht; 1995 wurde der Fragebogen auf 28 Gelenke modifiziert (Prevoo M.L. et al., 1995). Folgende Punkte werden erfasst: Zuerst wird der Gelenkstatus der geschwollenen Gelenke erhoben, dabei sollte die Synovialitis möglichst dorsolateral über den Gelenkspalt palpiert werden. Ein wichtige Stellung nehmen die großen und kleinen Gelenke der oberen Extremitäten ein (26 von 28 Gelenken). Danach wird dieselbe Untersuchung zur Erhebung der druckempfindlichen Gelenke durchgeführt. Zur Berechnung des Index werden zusätzlich die Blutsenkungsgeschwindigkeit oder das CRP (Wells G. et al., 2009) bestimmt und das Allgemeinurteil des Patienten über seinen Gesundheitszustand erhoben. Das Ergebnis bildet einen Punktwert zwischen 0 - 10 Punkten, der wie folgt interpretiert wird:

## Methoden und Materialien

- |   |                               |
|---|-------------------------------|
| • < 2,6                                       | Inaktive Krankheitsaktivität  |
| • Zwischen 2,6 und 3,2 (Werte eingeschlossen) | Leichte Krankheitsaktivität   |
| • Zwischen 3,2 bis 5,1                        | Moderate Krankheitsaktivität  |
| • > 5,2                                       | Deutliche Krankheitsaktivität |

Mithilfe eines DAS - 28 - Rechner kann der Index errechnet werden (ACR, [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)).

### 2.3.2.3. Röntgenstadien

Zur Feststellung fortschreitender Knochenveränderungen und -destruktionen wurde das Röntgenstadium nach Larsen (1975,1977) bestimmt, wobei die Stadien wie folgt eingeteilt werden (Kuipers J. G. et al., 2006):

1. Diskrete Befunde (Weichteilschwellung oder evtl. gelenknahe Osteoporose und/oder Gelenkspaltverschmälerung)
2. Frühveränderungen (Erosion oder Gelenkspaltverschmälerung)
3. Mittelgradige, destruirende Veränderungen (ausgeprägte Erosionen/Usuren oder Gelenkspaltverschmälerung)
4. Schwergradige, destruirende Veränderungen (schwere Erosionen /Usuren oder Gelenkspaltveränderungen und/oder Deformierung gewichttragender Gelenke)
5. Mutilationen (Schwund der Gelenkflächen, Gelenkspalt nicht mehr nachweisbar, ausgeprägte Deformierung der gewichttragenden Gelenke) (Sokka T., 2008)

Mehrmals wurde die Larsen Klassifikation modifiziert (Rau R. et al., 1995, 1998). Von einer Knochenerosion spricht man, wenn es zum Kortikalisbruch des Knochens kommt. 2010 wurden neue Klassifikationskriterien veröffentlicht, die schwere/persistente Knochenerosionen im Anfangsstadium einer rheumatischen Erkrankung berücksichtigen. Eine erosive Erkrankung besteht, wenn mindestens 3 der folgenden Gelenke Erosionen (Kortikalisbruch) aufweisen: PIP - oder MCP - Gelenke, MTP - Gelenke und Handgelenk auf einer Radiographie beider Hände und Füße (van de Heijde D.M. et al., 2013).

### 2.3.2.4. Rheumaserologie

Ein weiterer wichtiger Punkt bei der Bestimmung der Krankheitsaktivität ist die Serologie. Dabei wird das CRP bestimmt, das ein Parameter für Entzündungen im Körper darstellt. Ein Wert von größer als 5 [mg / dl] spricht für eine akute Entzündung, die oft im Rahmen einer RA auftritt (Li JJ. et al., 2004). Eine gesteigerte, sogenannte Akute – Phase - Reaktion (meist erfasst durch erhöhtes CRP) korreliert dabei auch mit einem progressiv destruierenden Verlauf der Erkrankung (Gossec L. et al, 2015). Dennoch sind diese Nachweisverfahren unspezifisch; ein Fehlen erhöhter Werte spricht nicht für einen Ausschluss der Diagnose „Rheumatoide Arthritis“. Spezifische Labortest, die den Verdacht der Diagnose bestärken, sind der Nachweis von ACPA: „Antikörper gegen citrullinierte Proteine“: cyclisches Citrullin (CCP), mutiertes (MCV) und nicht mutiertes (Sa) Vimentin sowie citrulliniertes Fibrinogen. Sie weisen eine weitgehende Kreuzreaktivität auf (Fascinary I. et al., 2010). Über 90 % der Untersuchungen zur Diagnostik einer RA basieren auf der Bestimmung von CCP - AK. Diese zeichnen sich, im Gegensatz zu den Rheumafaktoren, durch eine hohe Spezifität aus und sind für die Frühdiagnose einer RA oder für das Risiko der Entwicklung einer RA von wichtiger Bedeutung (Hensvold A. H. et al., 2016) (Sakkas L.I. et al., 2014). Ein erhöhter Wert kann auf einen progredienten und erosiven Krankheitsverlauf hindeuten (Syversen S. W. et al., 2007), korreliert mit dem Rauchen und zeigt eine Assoziation mit interstitiellen Lungenerkrankungen (Kelly C. A. et al., 2014). Dazu kommt die Bestimmung des Rheumafaktors, der die Antikörper im Serum gegen den FC - Anteil der Immunglobuline IgG darstellt. Er weist eine mäßige Spezifität (80 %) und eine niedrige Sensitivität (70 %) auf (Saraux A. et al., 2002). Erhöhte Werte können auch bei gesunden Menschen vorkommen. IgM - Rheumafaktoren sind in 65 - 80 % der RA - Patienten nachzuweisen. Bei einem Wert unter 15 [mg/dl] wird das Ergebnis als seronegative RA bezeichnet und bei einem Wert von größer als 45 [mg/dl] wird es als seropositive RA bezeichnet.

### **2.3.2.5. Medikamentöse Therapie der RA**

Auf der Basis der 2010 publizierten EULAR - Empfehlung ist von der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRH) eine S1 - Leitlinie für die medikamentöse Therapie einer RA entwickelt wurden. Bei Diagnosestellung wird mit Methotrexat als Basistherapie begonnen; die Therapie kann mit niedrig dosierten Prednisolon kombiniert werden (Wevers-de Boer K.V. et al., 2012). Wenn es nach 12 Wochen zu keiner Besserung der Beschwerden kommt (kein Therapieerfolg), sollte mit einer klassischen DMARD - Kombinationstherapie angefangen werden (Aletaha D. et al., 2002). Bei unzureichender Wirkung wird nach 6 Monaten ein Biologika empfohlen; bei progressiven Verlauf schon früher (Kievit W. et al., 2011). Wenn auch mit diesem Medikament nach 3 - 6 Monaten kein erwünschter Effekt auftritt, wird das Biologika gewechselt. In dieser Arbeit wurde nur auf einen Zusammenhang zwischen Medikamenten und anderen Parametern geachtet; wobei die Dauer der Einnahme, der Wechsel der Medikamenten und die, zu dieser Zeit bestehende Krankheitsaktivität, nicht beachtet wurden. Die Patienten wurden entsprechend der Medikamentenkombination in Gruppen eingeteilt:

1. Glukosteroide
2. DMARD / DMARD + Glukosteroide
3. Biologika / Biologika + Glukosteroide
4. Biologika + Glukosteroide + DMARD

### **2.3.2.6. Funktionstüchtigkeit**

#### **(The Health Assessment Questionnaire – Disability Index)**

Der Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ - DI) empfiehlt sich besonders zur Messung der bestehenden Funktionstüchtigkeit der RA - Patienten. Der HAQ gehört zur Standardausrüstung bei der klinischen Untersuchung einer RA. Eingeteilt wird der Fragebogen in 8 Kategorien. Hierbei wird gefragt, ob der Patient noch im Stande ist, sich anzukleiden, aufzustehen, zu essen und zu trinken, zu gehen und sich selbst zu

## **Methoden und Materialien**

pflegen. Wichtig ist hierbei auch das Erreichen von Gegenständen oder das Greifen und Öffnen von Gegenständen. Zwei Kategorien befassen sich zusätzlich mit Fragen im Hinblick auf die Hilfsmittel, die der Patient benötigt, und ob er auf die Hilfe von anderen Personen angewiesen ist. Aus den möglichen Antworten von 0 = ohne Schwierigkeiten bis 3 = nicht dazu in der Lage, errechnet sich ein Score, der mit dem Grad der Funktionsunfähigkeit korreliert (Kuipers J. et al., 2015).

Eingeteilt wird der Score wie folgt:

- leichte Funktionsunfähigkeit (0,5 - 1)
- moderate Funktionsunfähigkeit (> 1 - 2)
- schwere Funktionsunfähigkeit (> 2 - 3)

### **2.3.3.1. Datenerhebung bei den brasilianischen RA - Patienten Gemeinsamkeiten und Unterschiede**

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Prävalenz von Depression bei RA - Patienten in Brasilien und der Vergleich mit Deutschland. Weiterhin sollten klinische, psychologische und soziale Daten von brasilianischen RA - Patienten erhoben werden und mit deutschen Patienten verglichen werden. Als soziale Parameter wurden Alter, Zivilstatus, Familienstatus, Profession und Berufsunfähigkeit erfragt. Weiterhin wurde die Krankheitsdauer und klinische Parameter wie CRP, AK gegen CCP, RF und Röntgenstadium bestimmt.

### 2.4. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 20 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und Excel für Windows (Microsoft® GmbH, Unterschleißheim) analysiert. Weiterhin wurde OpenOffice.org Writer (Sun Microsystems, Inc., USA) benutzt. Mit dem Kolmogorov – Smirnov - Test und mit Hilfe einer graphischen Darstellung wurden alle Variablen auf Normalverteilung geprüft. Da sich einige Werte nicht normalverteilt darstellten, wurde zum Vergleich von zwei unabhängigen metrischen Variablen zwischen 2 Gruppen (OA - / RA – Patienten oder RA – Patienten mit oder ohne depressive Verstimmungen oder RA - Patienten mit mäßig depressive/klinisch depressive Verstimmungen) stets ein nicht - parametrische Test (Mann - Whitney U Test) durchgeführt. Dies traf vor allem beim Vergleich von psychologischen Parametern und klinischen Markern zu. Für den Vergleich von zwei unabhängigen nominalen Variablen zwischen 2 Gruppen wurde Chi - Quadrat bzw. Fishers exakter Test verwendet. Hierbei wurde vor allem der HAQ mit einem Cut - off von 0,5 Gesamtscore zwischen den Gruppen verglichen und das CRP mit einem Cut - off von 5 [mg / l]. Der Zusammenhang zwischen zwei metrischen Werten wurde mittels Korrelation und Signifikanz mit Hilfe von Spearman's Korrelation für nicht normalverteilte Werte berechnet (Zusammenhang zwischen psychologischen Markern und Score des Depressionsfragebogens). Mittelwertvergleiche zwischen mehreren Gruppen (> 2 Gruppen) wurden mittels Kruskal - Wallis - Test für nicht normalverteilte Werte nachgewiesen. Aufgrund der vielen, unterschiedlichen Tests, die mit den Variablen durchgeführt wurden, müssten die Ergebnisse adjustiert werden. Da dies in diesem Fall nicht geschah, sollten signifikante Ergebnisse in unabhängigen, prospektiven Studien nochmals untersucht und geprüft werden. Die Signifikanz aller statistischen Test beträgt in dieser Arbeit  $p = 0,05$ .

## Ergebnisse

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Klinische Charakterisierung der deutschen RA - Patienten

##### 3.1.1. Soziale Charakteristik der deutschen Patienten

Untersucht wurden 176 deutsche RA - Patienten, 31 Patienten mit Osteoarthrose und 91 brasilianische RA - Patienten. Die klinische Charakterisierung der Patienten ist in den folgenden Tabellen dargestellt.

**Tabelle 1: Soziale Determinanten und Erkrankungsdauer der deutschen RA - Patienten**

RA - Patienten (n = 176)	N/MW	±	SD	%
Alter	62,43	±	12,33	
Alter > 65 Jahre alt	87			49,4
Weiblich	138			78,4
Männlich	38			21,6
Raucher	16			12,9
Erkrankungsdauer	14,35	±	10,41	

**Tabelle 2: Sozialer Status der deutschen RA – Patienten**

RA - Patienten (n = 176)	N/MW	±	SD	%
Verheiratet	114			64,8
Alleinstehend	19			10,8
Geschieden	9			5,1
Verwitwet	26			14,8
Ohne Angaben	8			4,5

## Ergebnisse

**Tabelle 3: Erwerbstätigkeit und Familie der deutschen RA - Patienten**

RA - Patienten (n = 176)	N/MW	±	SD	%
Rentner	116			65,9
Erwerbstätig	45			25,6
Berufsunfähig	1			0,6
Arbeitslos	2			1,1
Ohne Angaben	12			6,8
Kinder	140			79,5
Keine Kinder	25			14,2
Ohne Angaben	11			6,3

Aus der Gruppe sind 78,4 % der RA - Patienten Frauen und 21,6 % Männer, was dem Geschlechtsverhältnis bei Autoimmunerkrankungen entspricht. Insgesamt nahmen 176 Patienten teil. Das Alter in der Gruppe betrug  $62,43 \pm 12,33$  Jahren; die Hälfte (49,4 %) der Patienten ist über 65 Jahre alt. Dabei ist das Durchschnittsalter der Patienten verhältnismäßig hoch. Dies sollte in der Interpretation der Ergebnisse diskutiert werden. Die Erkrankungsdauer mit RA liegt im Durchschnitt bei  $14,35 \pm 10,41$  Jahren. Bei 2 Patienten wurde die Diagnose RA vor 2 Jahren, bei 23 Patienten zwischen 2 - 5 Jahren und bei 86 Patienten vor länger als 5 Jahre gestellt. Beim Vergleich mit der Kontrollgruppe der 28 OA - Patienten zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der sozialen Determinanten.

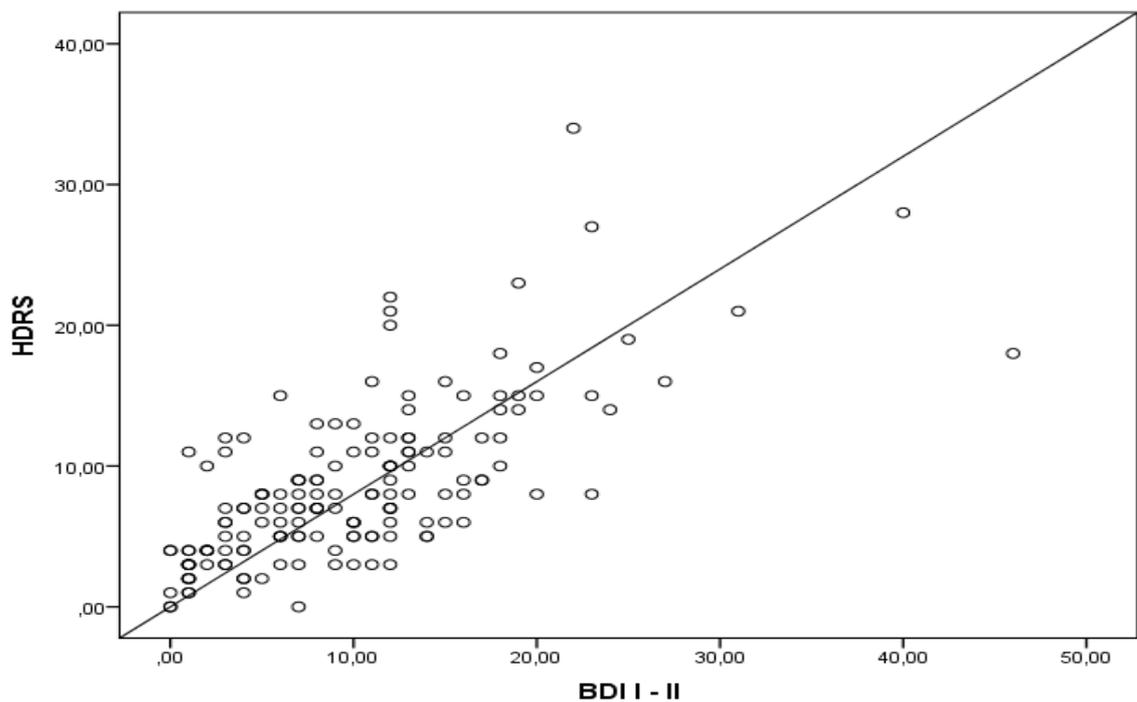
**Tabelle 4: Soziale Determinanten der OA - Patienten**

OA - Patienten (n = 28)	N/MW	±	SD	%
Weiblich	21			75
Männlich	7			25
Alter	63,39	±	8,9	

Die RA - Gruppe wurde nochmals unterteilt in RA – Patienten ohne depressive Verstimmungen (131 Patienten / 77,1 %), RA – Patienten mit depressiven Verstimmungen

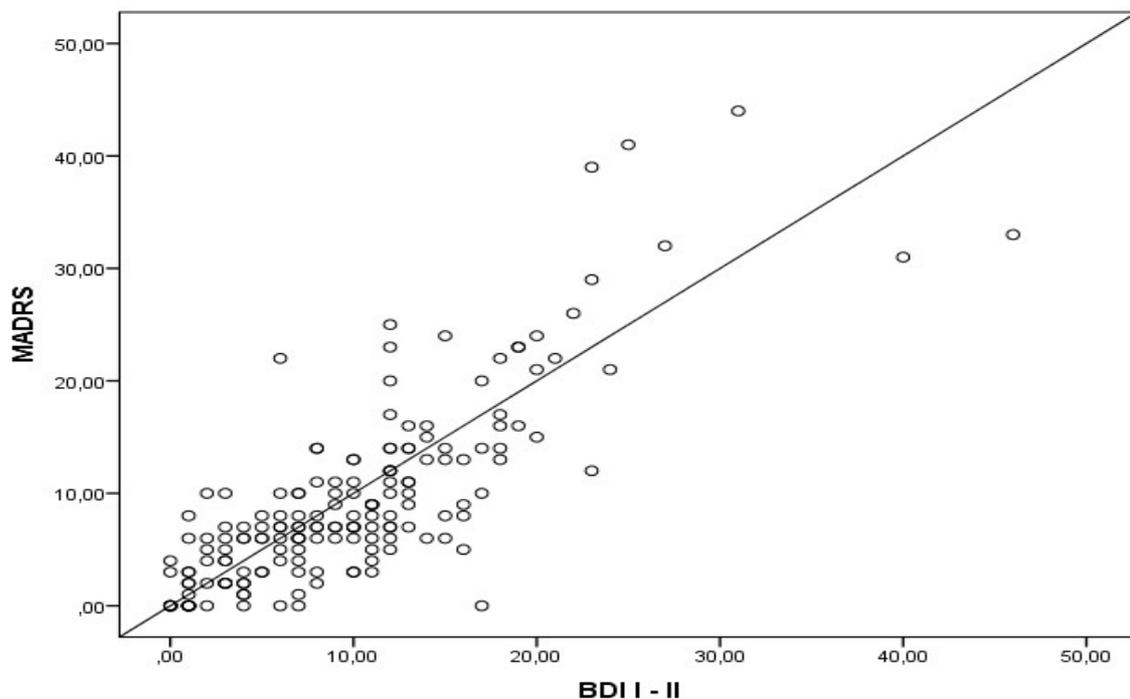
## Ergebnisse

gesamt (39 Patienten / 22,9 %) und die Unterteilung dieser Gruppen in RA – Patienten mit milder depressiver (25 Patienten / 64,1 %), moderat depressiver (11 Patienten / 28,2 %) und schwer depressiver Verstimmung (3 Patienten / 7,7 %) mit Hilfe des Depressionsfragebogen BDI I - II. (Bei graphischem Vergleich konnten Unterschiede zwischen den einzelnen Depressionsfragebogen ausgeschlossen werden, siehe Abb.1 und Abb.2)



**Abb.1: Vergleich Depressionsfragebögen BDI und HDRS**

## Ergebnisse



**Abb. 2: Vergleich Depressionsfragebögen BDI und MADRS**

Die Einteilung in Gruppen erfolgte nach der Bewertung des Punktescores des BDI (ohne depressive Verstimmungen ( $\leq 13$  Punkte), mild depressiv (14 - 19 Punkte), moderat depressiv (20 - 28 Punkte) und klinisch depressiv (29 - 63 Punkte)) (Schaub A. Et al, 2013) (Beck A.T. Et al, 1996) (Kühner C et al, 2007). Bei den sozialen Determinanten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit depressiven Verstimmungen und den Patienten ohne depressiven Verstimmungen:

## Ergebnisse

**Tabelle 5: Vergleich sozialer Status zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen**

Ohne depressive Verstimmungen (n = 131)		Depressive Verstimmung (n = 39)		P - Wert
<u>Sozialer Status:</u>				
Verheiratet	92 (70,2 %)	21 (53,8 %)		0,09
Alleinstehend	14 (10,7 %)	5 (12,8 %)		
Geschieden	6 (4,6 %)	3 (7,7 %)		
Verwitwet	14 (10,7 %)	10 (25,6 %)		
NA	5 (3,8 %)	0 (0 %)		

Dabei scheinen Patienten, die verheiratet sind oder in einer Partnerschaft leben, weniger anfällig für depressive Störungen zu sein. Dennoch ist hier der Unterschied nicht signifikant, weshalb der soziale Status bei deutschen Patienten keine Rolle zu spielen scheint. Im Hinblick auf die Erkrankungsdauer mit RA erkennt man keinen Unterschied zwischen Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen. Auch zwischen Patienten mit mild depressiven und schwer depressiven Verstimmungen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit mild depressiven Störungen weisen einen Mittelwert von  $20,56 \pm 15,28$  Jahren bei der Erkrankungsdauer auf, bei moderat depressiven Störungen sind es  $10,12 \pm 8,99$  Jahren und bei Patienten mit schwer depressiven Störungen  $6,67 \pm 1,53$  Jahren. Hier scheinen die ersten Jahre mit der Diagnose einer RA belastend für die Patienten. In der Diskussion sollte auf die psychologische Bedeutung der ersten Arztbehandlungen eingegangen werden und die Möglichkeiten, die dem Arzt zu Verfügung stehen und das Ausbrechen depressiver Störungen verhindern können.

## Ergebnisse

**Tabelle 6: Vergleich Erkrankungsdauer zwischen RA - Patienten mit mild depressiven und moderat depressiven Verstimmungen**

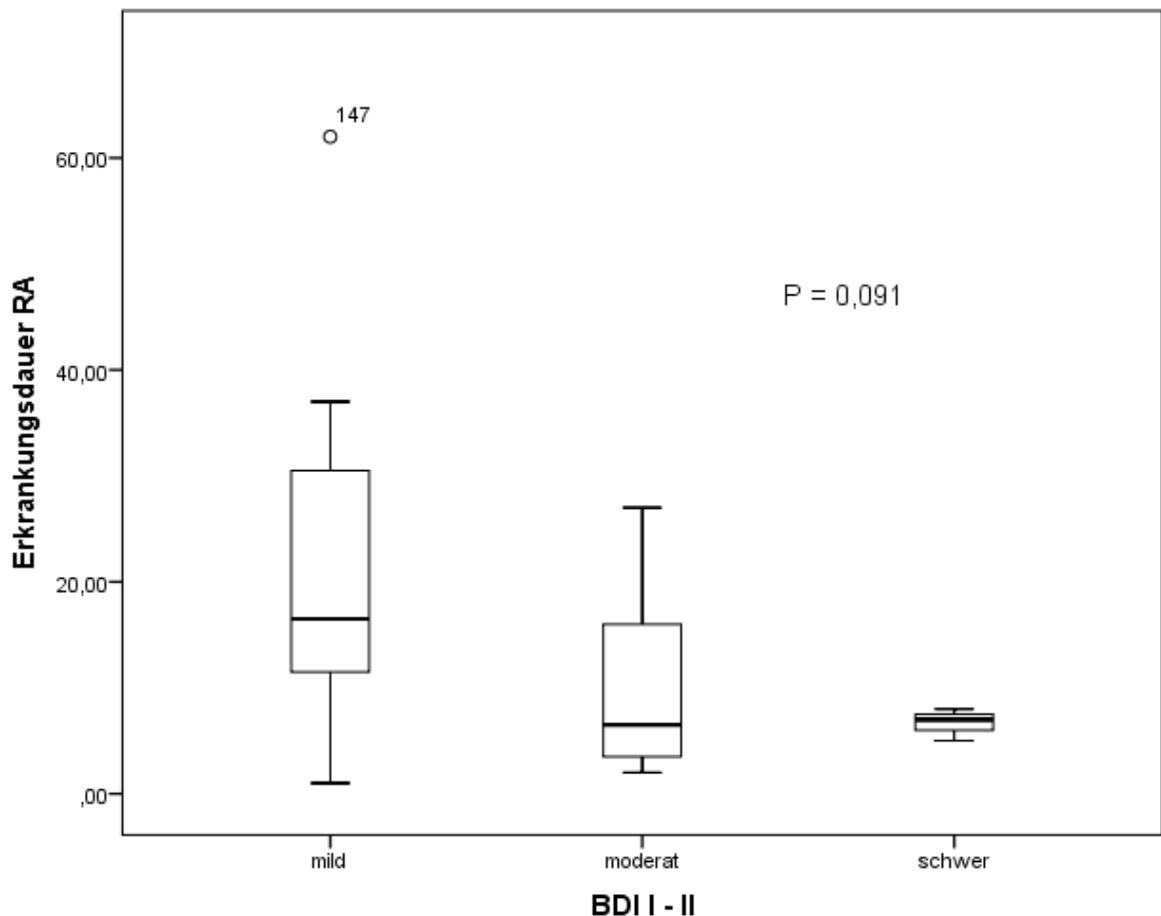
Parameter	mild depressiv (n = 16)	moderat depressiv (n = 8)	P - Wert
Erkrankungsdauer	MR* 14,28	MR 8,94	0,08

Parameter	mild depressiv (n = 16)	schwer depressiv (n = 3)	P - Wert
Erkrankungsdauer	MR 10,97	MR 4,83	0,08

Vergleich zwischen RA - Patienten mit mild, moderat und schwer depressiven Verstimmungen mittels Kruskal – Wallis - Test ( $p = 0,091$ ).

\*Vergleich zweier Gruppen durch Rangieren der Daten (nicht – parametrisches Verfahren = Mann – Whitney – U Test). Dabei wird der MR – Wert = Mittlerer Rangplatz bestimmt.

## Ergebnisse



**Abb. 3: Vergleich Erkrankungsdauer zwischen RA – Patienten mit mild, moderat und schwer depressiven Verstimmungen**

Es bestehen keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bei Patienten > 65 / < 65 Jahren hinsichtlich Erwerbstätigkeit: Auch im Hinblick RA / OA gibt es keine Unterschiede. Bei Patienten =< 65 Jahre alt sind 36,9 % nicht erwerbstätig, davon klagten 56,2 % der Patienten über depressive Verstimmungen und nur 33,3 % weisen keine depressiven Verstimmungen auf ( $p = 0,088$ ). Unterschiede zwischen erwerbstätigen und nicht erwerbstätigen RA - Patienten: Patienten ohne Erwerbstätigkeit weisen eine moderate Krankheitsaktivität auf (DAS 28 Mittelwert =  $3,41 \pm 1,30$  Punkten) im Gegensatz zu Patienten mit Erwerbstätigkeit, die eine leichte Krankheitsaktivität besitzen (DAS 28 Mittelwert =  $2,86 \pm 1,33$  Punkten).

## Ergebnisse

**Tabelle 7: Unterschiede bei DAS 28 zwischen erwerbstätigen und nicht erwerbstätigen RA - Patienten**

Parameter	Erwerbstätige (n = 33)	Nicht - Erwerbstätige (n = 91)	P - Wert
DAS 28	MR* 49,86	MR 67,08	0,02

\*Vergleich zweier Gruppen durch Rangieren der Daten (nicht – parametrisches Verfahren = Mann – Whitney – U Test). Dabei wird der MR – Wert = Mittlerer Rangplatz bestimmt.

Nicht erwerbstätige RA - Patienten weisen höhere Werte bei der Krankheitsaktivität auf (DAS28). Eine hohe Krankheitsaktivität kann Schmerzen verursachen und in der Funktion einschränken, was wiederum zu einer verminderten Belastung im Arbeitsleben, vermehrten Arztbesuchen oder vermehrten Krankschreibungen führen kann und somit ein Risiko für den Verlust der Arbeitsstelle ist. Arbeit scheint als protektiver Faktor vor dem Ausbrechen depressiver Störungen zu schützen; Patienten ohne Arbeit / Aufgabe können sich mehr auf ihre Krankheit „konzentrieren“ und nehmen so bestimmte Veränderungen intensiver wahr. Hinsichtlich depressiver Verstimmungen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,077$ ). Patienten ohne Erwerbstätigkeit besitzen einen BDI – Summenscore von  $10,26 \pm 7,32$  Punkten; dagegen weisen Patienten in der Erwerbstätigkeit Werte von  $8,3 \pm 7,3$  Punkten auf. Es wäre zu untersuchen, ob hierbei depressive Verstimmungen zum Verlust der Arbeitsstelle führen oder, ob der Verlust der Erwerbstätigkeit verstärkt zu depressiven Verstimmungen beiträgt (Erwerbstätigkeit als protektiver Faktor gegen das Ausbilden einer Depression). Unterschiede bei HAQ  $> 0,5$  zwischen erwerbstätigen und nicht erwerbstätigen RA - Patienten:

**Tabelle 8: Vergleich HAQ zwischen erwerbstätigen und nicht erwerbstätigen RA - Patienten**

Parameter	Erwerbstätige	Nicht - Erwerbstätige	P - Wert
HAQ $> 0,5$	17 (45,9 %)	73 (74,5 %)	0,01

Patienten, die nicht erwerbstätig sind, zeigen höhere Werte beim Fragebogen der

## Ergebnisse

Funktionseinschränkung. Hierbei muss überlegt werden, ob die Funktionseinschränkung einen Arbeitsverlust fordert oder ob es durch verminderte Aktivität zu einer verstärkten Funktionseinschränkung kommt.

### 3.1.2. Klinische und laborchemische Parameter der deutschen Patienten

In der Tabelle 9 sind die klinischen Parameter der RA – Patienten dargestellt. 74,4 % der Patienten sind an einer seropositiven RA erkrankt, 25,6 % an einer seronegativen RA. 71,9 % weisen ACPA – Antikörper auf, was für die Diagnose und die Schwere der Erkrankung von Bedeutung ist.

**Tabelle 9: Charakteristik der klinischen und laborchemischen Parameter der RA – Patienten**

RA - Patienten	N/MW	±	SD	%
Rheumafaktor positiv	103			70,5
Seropositive RA	131			74,4
Seronegative RA	45			25,6
ACPA positiv	92			71,9
DAS 28	3,30	±	1,35	
DAS 28 < 2,6	48			34,8
DAS 28 2,6 – 3,2	26			18,8
DAS 28 3,2 -5,1	51			37
DAS 28 > 5,1	13			9,4
Röntgenstadium 0 - I (ohne Erosion)	66			48,5
Röntgenstadium II - V (Erosion)	70			51,5
HAQ > 0,5	99			65,6
HAQ	1,01	±	0,75	
CRP	5,82 mg / l	±	10,45	
CRP > 5	54			30,7

Bei Patienten > 65 Jahren besteht eine signifikante Korrelation zwischen HAQ und BDI (r

## Ergebnisse

= 0,505;  $p < 0,001$ ). Dagegen zeigt sich bei Patienten  $\leq 65$  Jahren nur eine leichte Korrelation zwischen HAQ und BDI ( $r = 0,392$ ;  $p = 0,002$ ). Die Patienten  $> 65$  Jahren weisen eine signifikante Korrelation zwischen BDI und DAS 28 ( $r = 0,574$ ;  $p < 0,001$ ) auf. CRP und BDI korreliert in dieser Gruppe signifikant ( $r = 0,271$ ;  $p = 0,012$ ). Es besteht ein signifikanter ( $p < 0,001$ ) Unterschied zwischen Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen hinsichtlich der Funktionsfähigkeit.

**Tabelle 10: Vergleich HAQ zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen**

	Mit depressiver Verstimmung (n = 32)	Ohne depressive Verstimmung (n = 113)	P - Wert
HAQ > 0,5	30 (93,8 %)	65 (57,5 %)	0,001

Es zeigt sich auch ein Unterschied bei der Krankheitsaktivität zwischen Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen.

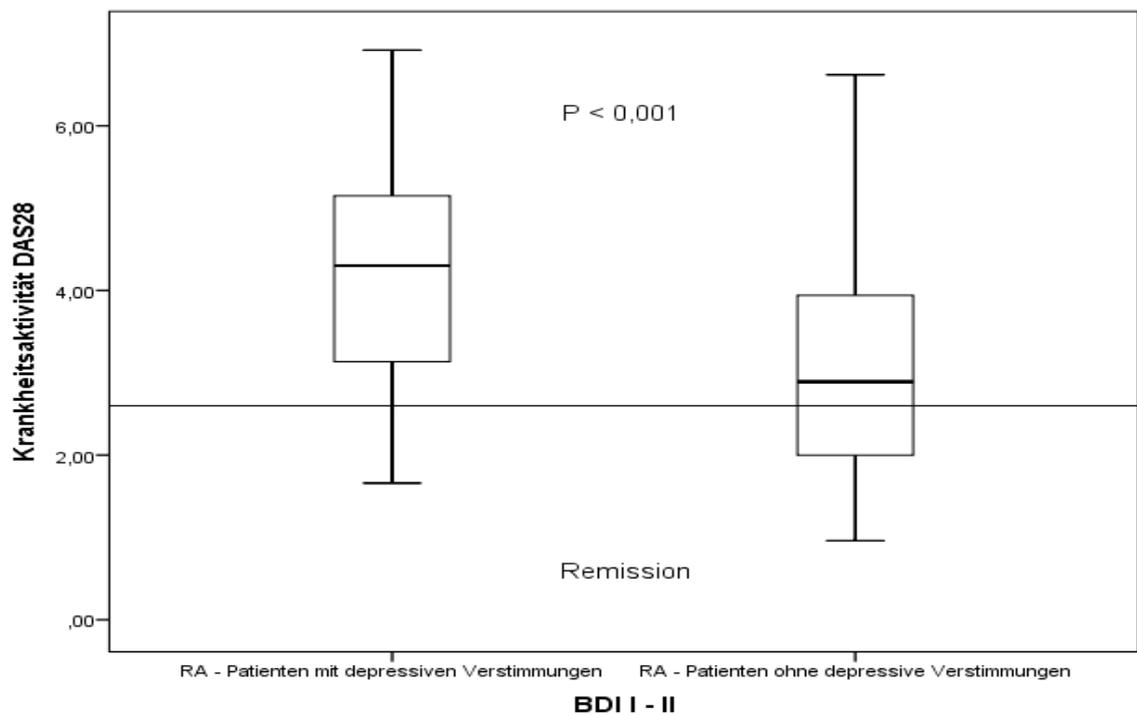
**Tabelle 11: Vergleich DAS 28 zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen**

	Mit depressiver Verstimmung (n = 31)	Ohne depressive Verstimmung (n = 101)	P - Wert
DAS 28	MR* 91,60	MR 58,80	0,001

\*Vergleich zweier Gruppen durch Rangieren der Daten (nicht – parametrisches Verfahren = Mann – Whitney – U Test). Dabei wird der MR – Wert = Mittlerer Rangplatz bestimmt.

Patienten mit depressiven Verstimmungen scheinen eine höhere Krankheitsaktivität zu besitzen: 25,8 % der Patienten mit depressiven Verstimmungen weisen eine hohe Krankheitsaktivität auf, 45,2 % dagegen eine moderate Krankheitsaktivität. Nur 12,9 % sind bereits in Remission, 16,1 % zeigen eine leichte Krankheitsaktivität. Bei Patienten ohne depressive Symptome sind bereits 43,6 % in Remission und 17,8 % weisen eine leichte Krankheitsaktivität auf. Hierbei erreichen nur 5 % eine hohe Krankheitsaktivität; 33,7 % erhalten eine moderate Krankheitsaktivität.

## Ergebnisse



**Abb. 4: Vergleich DAS 28 zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen**

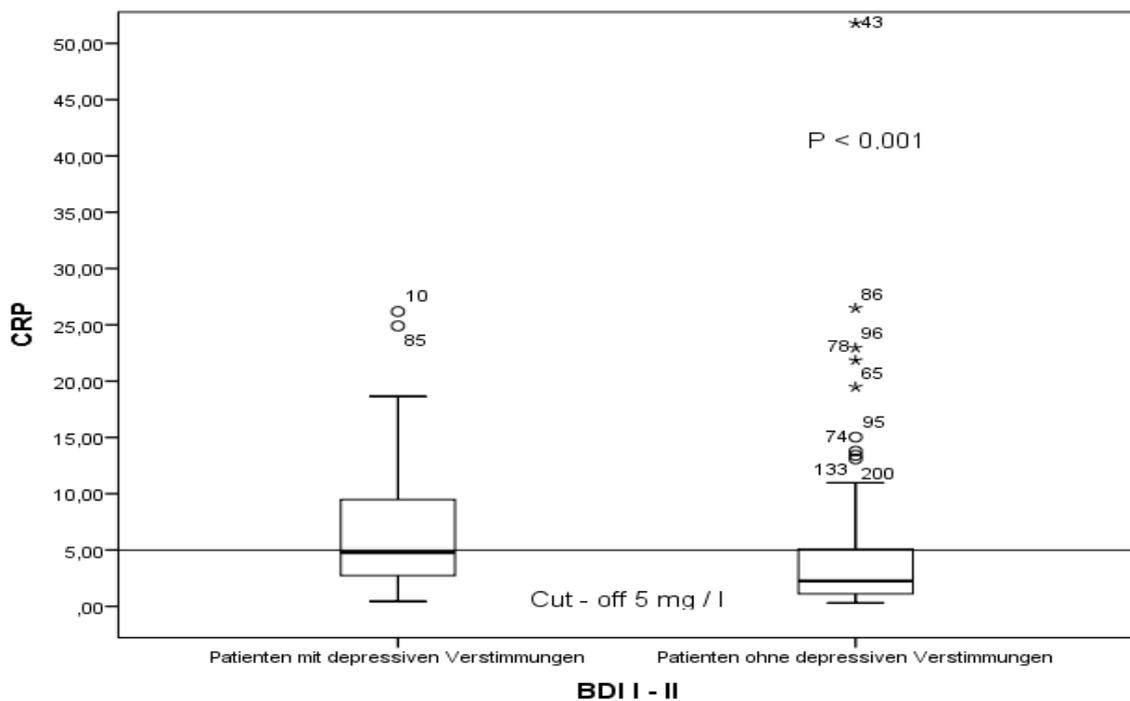
Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen bei Betrachtung der CRP – Werte. RA – Patienten mit depressiven Verstimmungen zeigen einen Mittelwert von  $CRP = 7,18 \pm 6,39$  mg / l, dagegen weisen Patienten ohne depressive Verstimmungen Werte von  $5,17 \pm 11,29$  mg / l auf ( $p < 0,001$ ).

## Ergebnisse

**Tabelle 12: Vergleich CRP zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen**

	Ohne depressive Verstimmung (n = 128)	Mit depressiver Verstimmung (n = 39)	P - Wert
CRP	MR* 77,17	MR 106,42	0,001

\*Vergleich zweier Gruppen durch Rangieren der Daten (nicht – parametrisches Verfahren = Mann – Whitney – U Test). Dabei wird der MR – Wert = Mittlerer Rangplatz bestimmt.



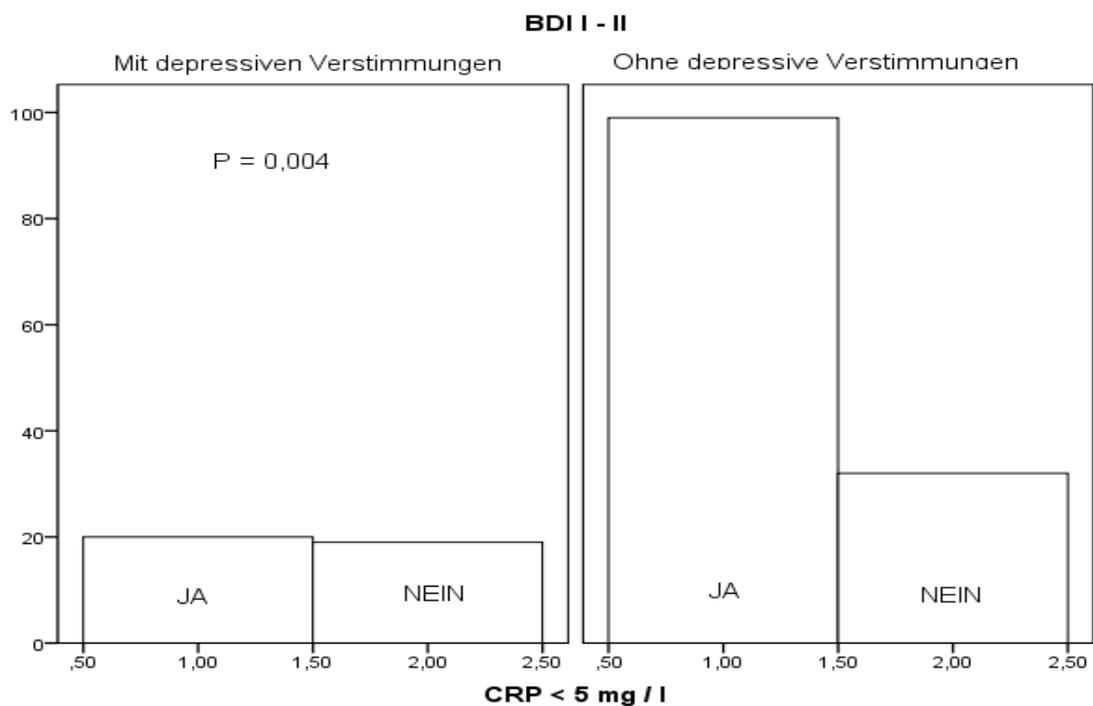
**Abb. 5: Vergleich CRP zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen**

Mit Cut - off von CRP < 5 zeigt sich auch ein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen:

## Ergebnisse

**Tabelle 13: Vergleich CRP < 5 mg / l zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen**

Ohne depressive Verstimmung (n = 131)	Mit depressiver Verstimmung (n = 39)	P - Wert
CRP < 5 mg / l	99 (75,6 %)	20 (51,3 %) 0,004



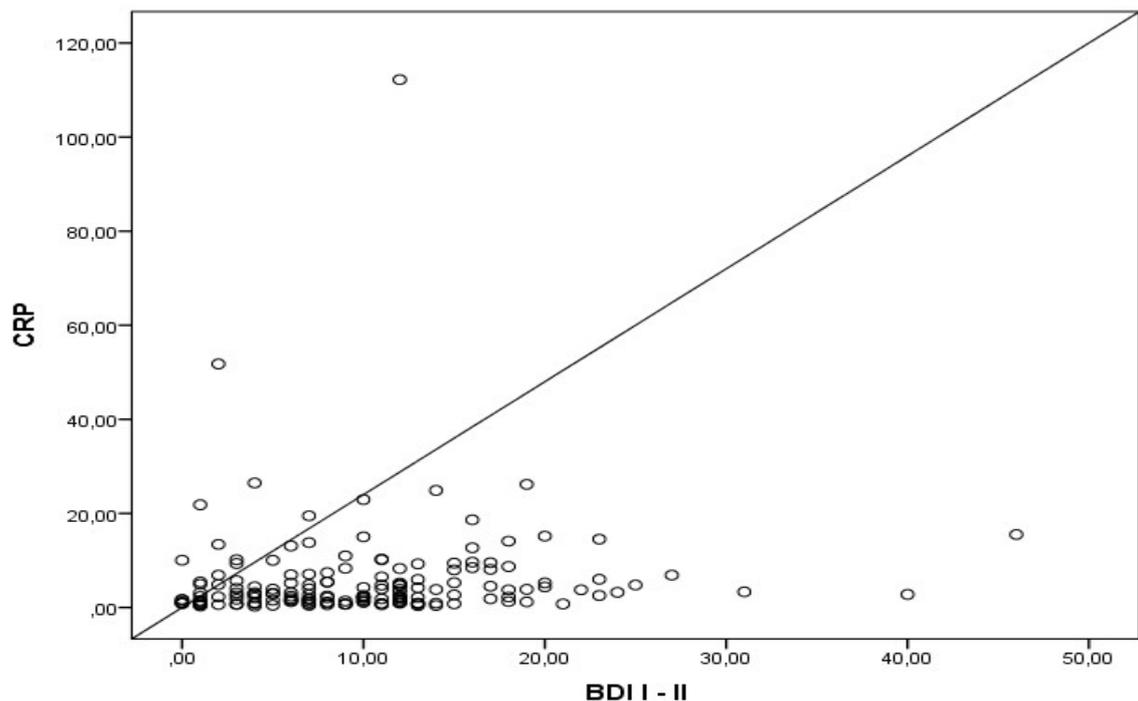
**Abb. 6: Vergleich CRP < 5 mg / l zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen**

Es stellen sich erhöhte CRP - Werte in der Gruppe der Patienten mit depressiven Verstimmungen dar, was die Hypothese einer Neuroinflammation bei Autoimmunerkrankungen bekräftigen könnte. In der Diskussion soll darauf näher eingegangen werden.

## Ergebnisse

Bei RA - Patienten zeigt sich eine Korrelation zwischen:

- HDRS und CRP ( $r = 0,219$ ;  $p = 0,005$ )
- BDI und CRP ( $r = 0,226$ ;  $p = 0,003$ )



**Abb. 7: Korrelation zwischen BDI und CRP (RA - Patienten)**

In Tabelle 16 wird die medikamentöse Behandlung der Patientengruppe dargestellt. Fast die Hälfte der Patienten (48,2 %) wird mit DMARD als Monotherapie oder in Kombination mit Glukokortikoiden behandelt. 23,4 % der deutschen Patienten erhalten eine Dreifach – Therapie mit DMARD, Glukokortikoide und Biologika.

## Ergebnisse

**Tabelle 14: Charakteristik der medikamentösen Therapie bei RA - Patienten**

RA - Patienten (n = 141)	N/MW	±	SD	%
Symptomatische Therapie	6			4,3
Glukokortikoide	10			7,1
DMARD / DMARD + Glukokortikoide	68			48,2
Biologika / Glukokortikoide + Biologika	19			13,5
DMARD + Biologika	5			3,5
DMARD + Glukokortikoide + Biologika	33			23,4

Es gibt weder Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne depressive Verstimmungen noch zwischen Patienten mit mild, moderat oder klinisch depressiven Verstimmungen bei dem Vergleich von Biologika oder DMARD. Bei der Therapie mit Prednisolon zeigen sich Unterschiede zwischen Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen und zwischen Patienten mit und ohne depressive Verstimmungen (Unter Verwendung des Depressionsfragebogens HDRS).

**Tabelle 15: Vergleich bei Einnahme von Prednisolon zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen (HDRS)**

	Ohne depressive Verstimmung (n = 49)	Mit depressiver Verstimmung (n = 80)	P - Wert
Prednisolon	33 (67,3 %)	67 (83,8 %)	0,030

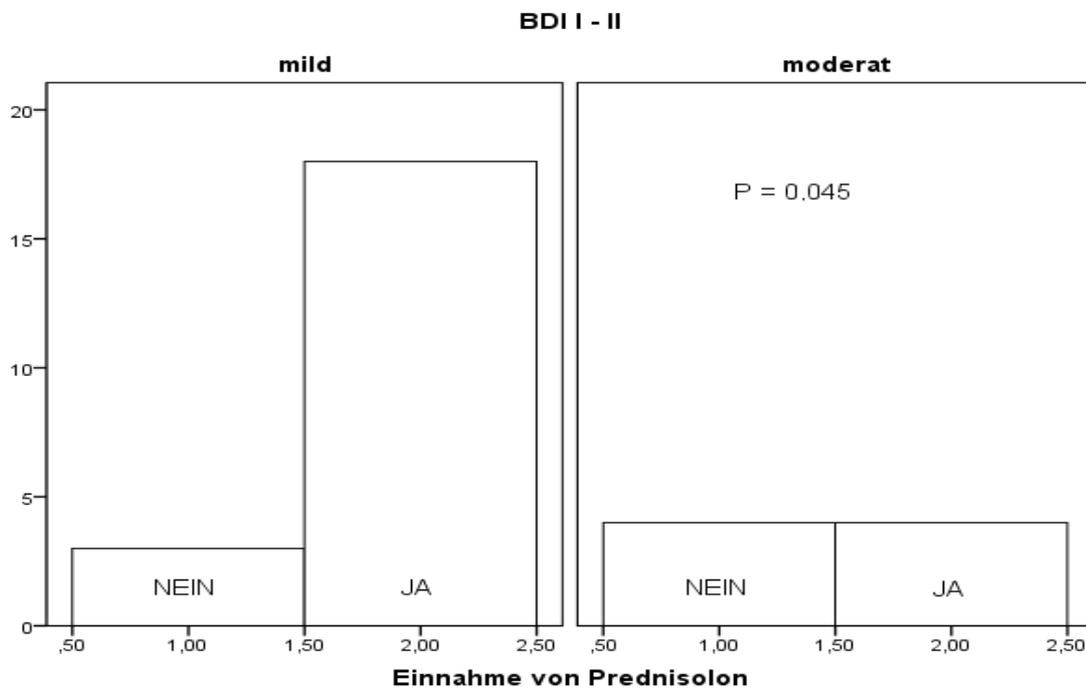
**Tabelle 16: Vergleich bei Einnahme von Prednisolon zwischen RA - Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen**

Parameter	mild depressiv (n = 21)	moderat depressiv (n = 8)	P - Wert
Prednisolon	18 (85,7 %)	4 (50 %)	0,045

In der Diskussion sollte auf diesen Unterschied eingegangen werden. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Prednisolon und Depression? Möglicherweise kann es durch die Gabe von Prednisolon zur vermehrten Ausschüttung von Kortisol

## Ergebnisse

kommen, was zu leichten depressiven Verstimmungen führen könnte.



**Abb. 8: Vergleich Prednisoloneinnahme zwischen RA - Patienten mit mild depressiver und moderat depressiver Verstimmungen**

Aufgrund der unterschiedlichen Pathogenese der Erkrankungen einer OA und RA, war die medikamentöse Therapie bei Patienten mit OA nicht die gleiche wie bei Patienten mit RA, sodass die beiden Gruppen hinsichtlich dieses Faktors nicht verglichen werden konnten.

**Tabelle 17: Charakteristik der medikamentösen Therapie bei OA**

OA – Patienten (n = 28)	N/MW	±	SD	%
Symptomatische Therapie	22			78,6
Glukokortikoide	6			21,4

## Ergebnisse

### 3.1.3. Psychologische Marker der deutschen Patienten

In Tabelle 20 sind die Patienten hinsichtlich psychologischer Marker charakterisiert.

**Tabelle 18: Charakteristik der psychologischen Marker bei deutschen RA – Patienten**

RA - Patienten (n = 176)	N/MW	±	SD	%
Schmerzfragebogen (painDETECT)	18,37	±	6,29	
Neuropathische Schmerzen (> 18 Punkte)	85			48,3
Stressfragebogen (PSQ)	55,29	±	16,56	
Fatigue (FACIT - F)	37,85	±	10,80	
Fatigue (MFI - 20)	51,26	±	16,9	
Körperliche Lebensqualität (KSK)	32,46	±	19,43	
Psychische Lebensqualität (PSK)	51,48	±	11,44	
Angst als Zustand (STATE)	37,42	±	11,54	
Angst als Eigenschaft (TRAIT)	40,34	±	10,97	
Depressionsfragebogen (BDI I - II)	9,82	±	7,3	
Depressionsfragebogen (MADRS)	9,28	±	8,20	
Depressionsfragebogen (HDRS)	8,52	±	5,63	

In der klinischen Untersuchung ist die Einschätzung von Schmerzen von großer Bedeutung. Vor allem chronische Schmerzen können zur Entstehung depressiver Störungen beitragen und sind ein entscheidender Faktor bei der Beeinflussung der Lebensqualität. Der Mittelwert von neuropathischen Schmerzen bei RA - Patienten liegt bei  $18,37 \pm 6,29$  Punkten. Mit diesem Wert ist eine neuropathische Schmerzkomponente möglich (Werte > 18 Punkte). Das stimmt auch überein mit den Aussagen vieler Patienten; sie spüren oft ein Kribbeln im Bein und Schmerzen, die sich wie elektrisierende Stromschläge äußern. Bei jetzigen Schmerzen (current pain) auf einer VAS - Skala von 0 bis 10 Punkten zeigt sich ein Mittelwert von  $3,67 \pm 2,31$  Punkten. Bei schlimmsten Schmerzen (worst pain) wird als Durchschnittswert eine Punktzahl von  $5,42 \pm 2,6$  Punkten ermittelt. Im Durchschnitt (average pain) liegt der Schmerz nach Angaben der

## Ergebnisse

Patientengruppe bei einem Mittelwert von  $4,04 \pm 2,04$  Punkten. Ein anderer Faktor, der die Lebensqualität stark beeinflusst, ist die Fatigue. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ( $43,6 \pm 9,4$  Punkte) und zur RA – Population ( $29,17 \pm 11,06$  Punkte) zeigen die Patienten beim FACIT - F einen Werte, der sich zwischen dem Wert der Normalbevölkerung und dem Wert einer RA – Population befindet. Keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Alter und Serologie. Zusätzlich kann der MFI - 20 verwendet werden. Der Mittelwert des MFIs der Normalbevölkerung beträgt  $34 \pm 12$  Punkte bei jungen Menschen und  $41 \pm 16$  Punkte bei Menschen  $> 40$  Jahren. Hier schneiden die RA - Patienten deutlich schlechter ab, da hohe Werte ein Zeichen für eine ausgeprägte Fatiguesymptomatik sind. Die Patientengruppe zeigt einer Verschlechterung der körperlichen Lebensqualität (KSK =  $32,46$  Punkte) im Gegensatz zur Normalbevölkerung (KSK =  $50$  Punkte). Bei der psychischen Lebensqualität (PSK =  $51,48$  Punkte) liegen sie im Durchschnitt (PSK =  $50$  Punkte) (Ellert U. et al., 2004). Zur genauen Bestimmung der Lebensqualität können die Patienten nach Altersgruppe und Geschlecht eingestuft werden. Zur Bestimmung von Stress wird der PSQ - 30 Test benutzt. Zum besseren Vergleich der Normalbevölkerung sollte der PSQ – Index benutzt werden. Dieser wird nach Geschlecht (weiblich, männlich) und Alter ( $< 40$  Jahre,  $41 - 60$  Jahre,  $\geq 61$  Jahre) eingeteilt (Levenstein S. et al., 1993) (Fliege H., 2005). Bei der Interpretation der vorübergehenden Angst (STATE) bedeutet ein Wert von  $20$  Punkten, dass keine Angst vorhanden ist, und ein Wert von  $80$  Punkten, die maximale Intensität dieses Gefühles. Die Patienten liefern einen MW von  $37,42 \pm 11,54$  ; somit besteht ein leichtes Gefühl von Angst, das im Gruppenvergleich zwischen der gesunden und depressiven Gruppe überprüft werden sollte. Bei der Interpretation der Angst als Eigenschaft (TRAIT) sollte man den Wert mit Normwerten vergleichen, diese sind abhängig von Alter und Geschlecht. Im Hinblick auf die Depressionsfragebögen erreichen die RA - Patienten beim BDI I – II einen Mittelwert von  $9,82 \pm 7,3$  Punkten, welcher noch unter dem Bereich für auffällige Werte fällt. Beim MADRS war der Mittelwert  $9,28 \pm 8,20$  Punkte; Das spricht für keine auffälligen Werte. Die Patienten erhalten beim HDRS einen Mittelwert von  $8,52 \pm 5,6$  Punkten; Es zeigen sich keine Auffälligkeiten. Es bestehen Unterschiede bei den psychologischen Marker hinsichtlich Patienten mit und ohne depressive Verstimmungen:

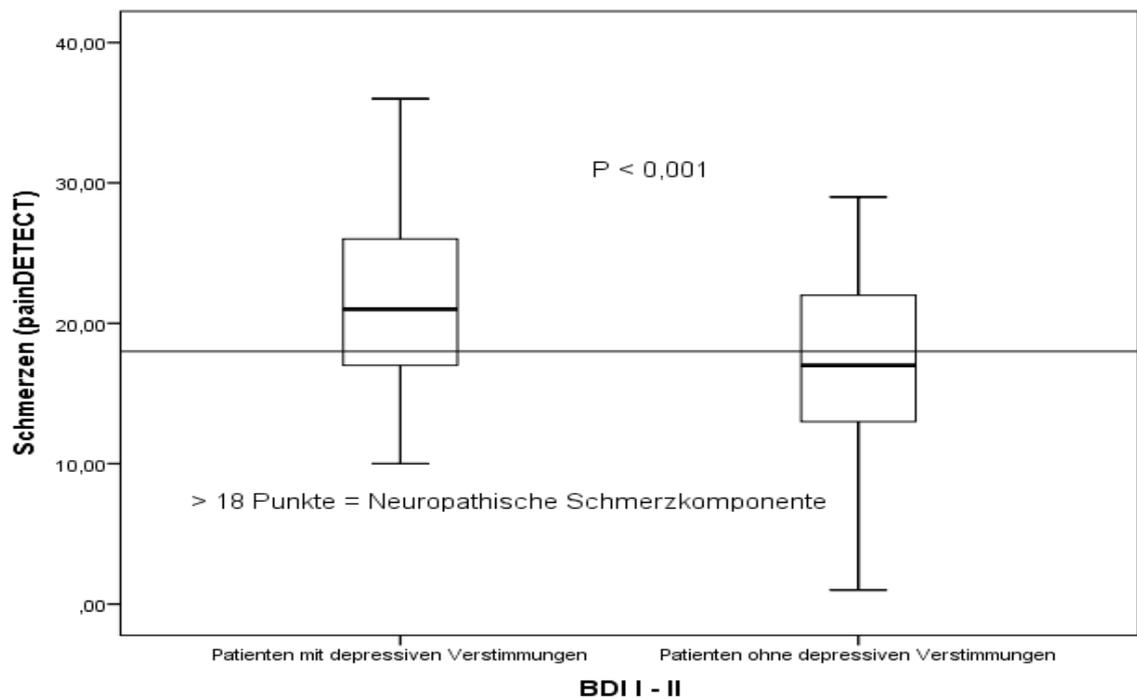
## Ergebnisse

**Tabelle 19: Vergleich psychologischer Marker zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen**

Parameter	Ohne depressive Verstimmung	Mit depressiver Verstimmung	P - Wert
PAIN	MR* 77,44	MR 108,66	0,001
PSQ - 30	MR 69,11	MR 117,19	0,001
FACIT - F	MR 95,97	MR 34,28	0,001
TRAIT	MR 68,91	MR 128,53	0,001
STATE	MR 72,73	MR 122,25	0,001
MFI - 20	MR 61,46	MR 118,39	0,001
KSK	MR 91,39	MR 41,60	0,001
PSK	MR 91,89	MR 39,83	0,001

\*Vergleich zweier Gruppen durch Rangieren der Daten (nicht – parametrisches Verfahren = Mann – Whitney – U Test). Dabei wird der MR – Wert = Mittlerer Rangplatz bestimmt.

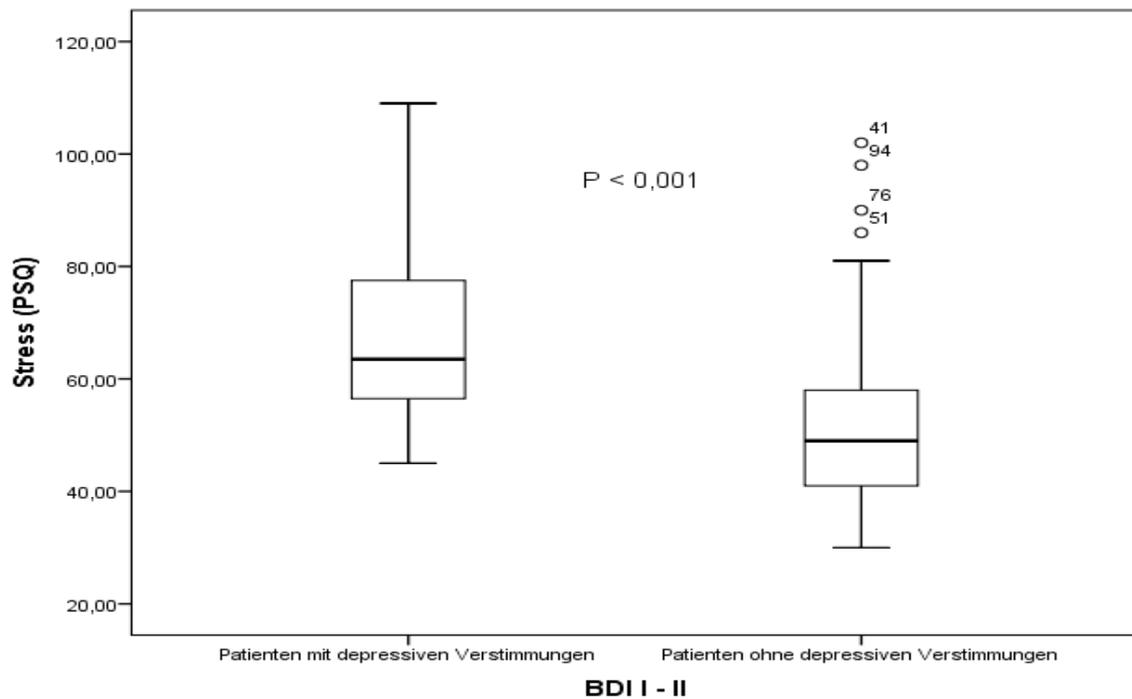
## Ergebnisse



**Abb. 9: Vergleich Schmerzen zwischen RA – Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen**

Patienten mit depressiven Verstimmungen weisen einen Mittelwert von  $21,61 \pm 5,98$  Punkten auf. Dagegen besitzen Patienten ohne depressive Verstimmungen einen Wert von  $17,25 \pm 6,01$  Punkten ( $p < 0,001$ ).

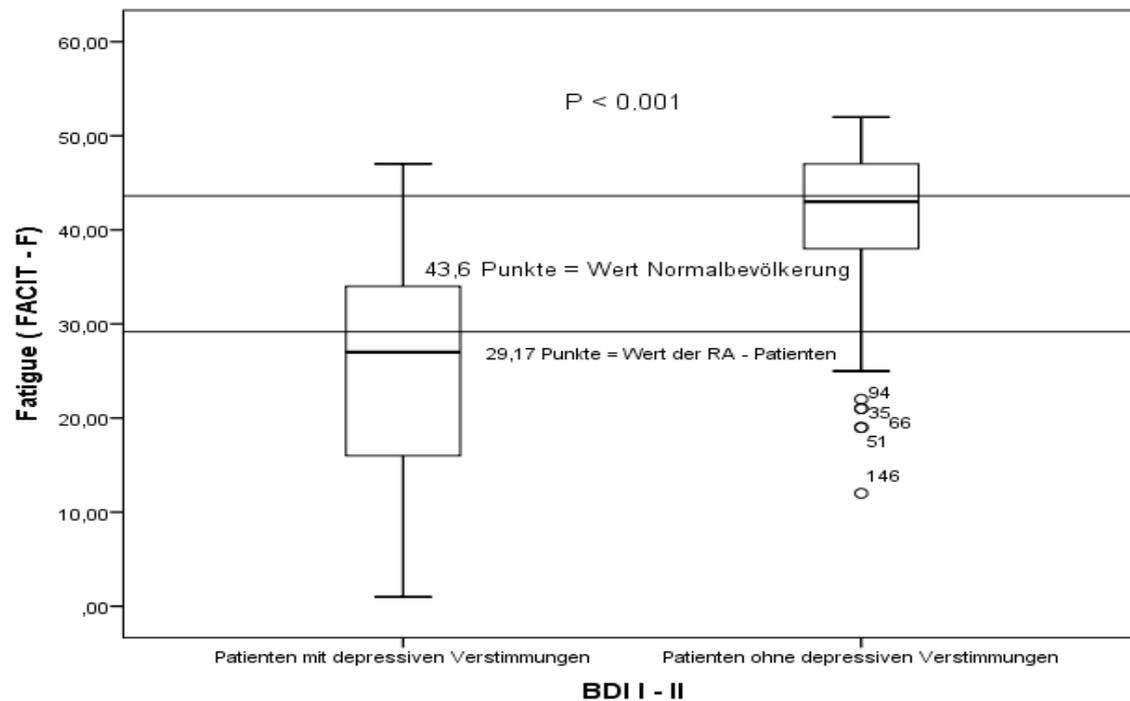
## Ergebnisse



**Abb. 10: Vergleich Stress zwischen RA – Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen**

Patienten mit depressiven Verstimmungen zeigen einen Wert von  $68,58 \pm 17,16$  Punkten im Vergleich zu den Patienten ohne depressive Verstimmungen  $51,24 \pm 14,40$  Punkten ( $p < 0,001$ ).

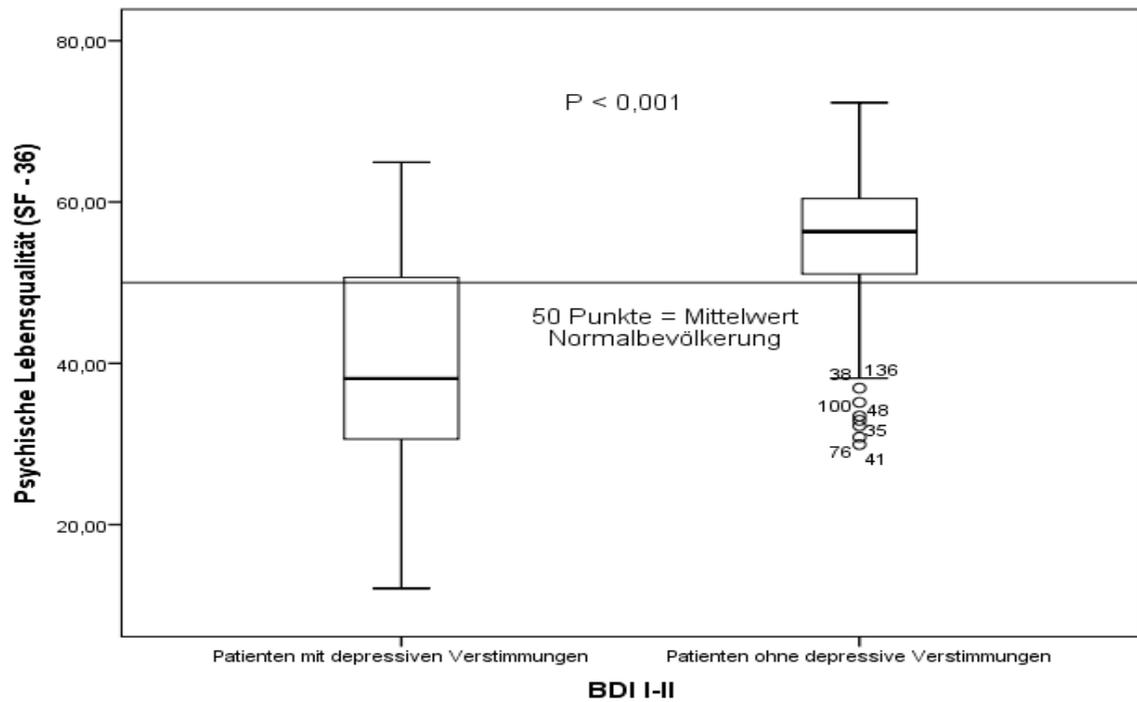
## Ergebnisse



**Abb. 11: Vergleich Fatigue zwischen Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen**

Patienten ohne depressive Verstimmungen zeigen einen Mittelwert von  $41,45 \pm 8,03$ , Punkten; dagegen besitzen Patienten mit depressiven Verstimmungen den Wert  $26,0 \pm 10,69$  Punkten ( $p < 0,001$ ).

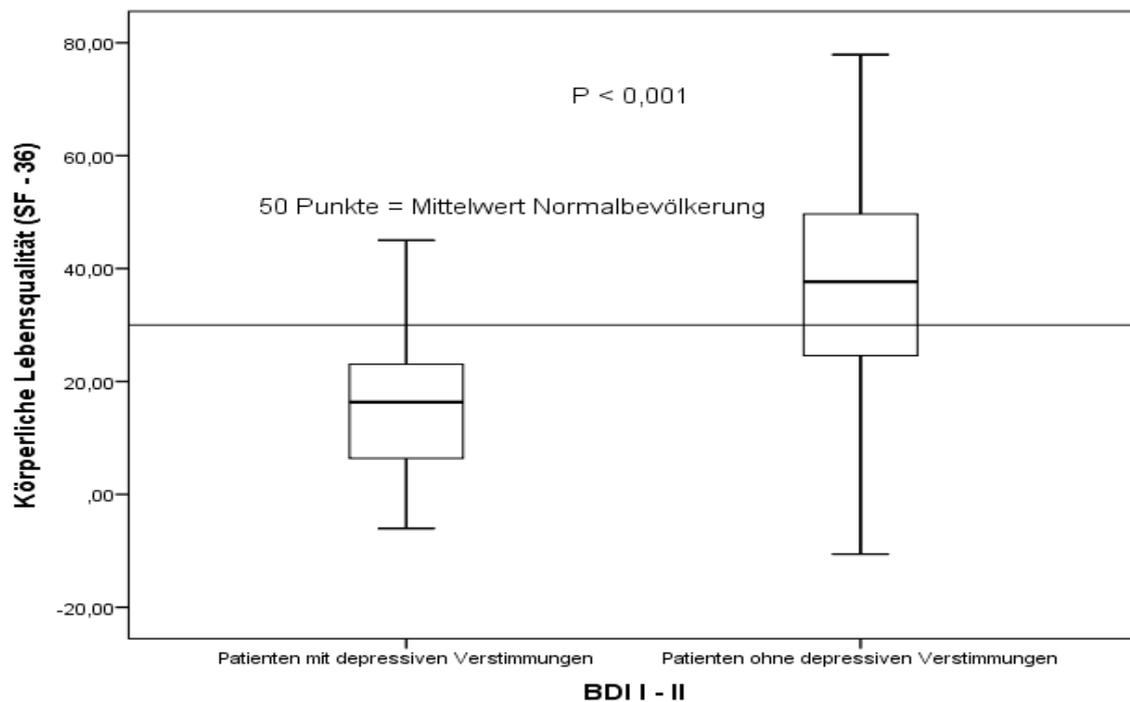
## Ergebnisse



**Abb. 12: Vergleich psychische Lebensqualität der RA - Patienten**

Patienten mit depressiven Verstimmungen besitzen den Mittelwert  $40,14 \pm 12,47$  Punkte; Patienten ohne depressive Verstimmungen  $54,75 \pm 8,89$  Punkte ( $p < 0,001$ ).

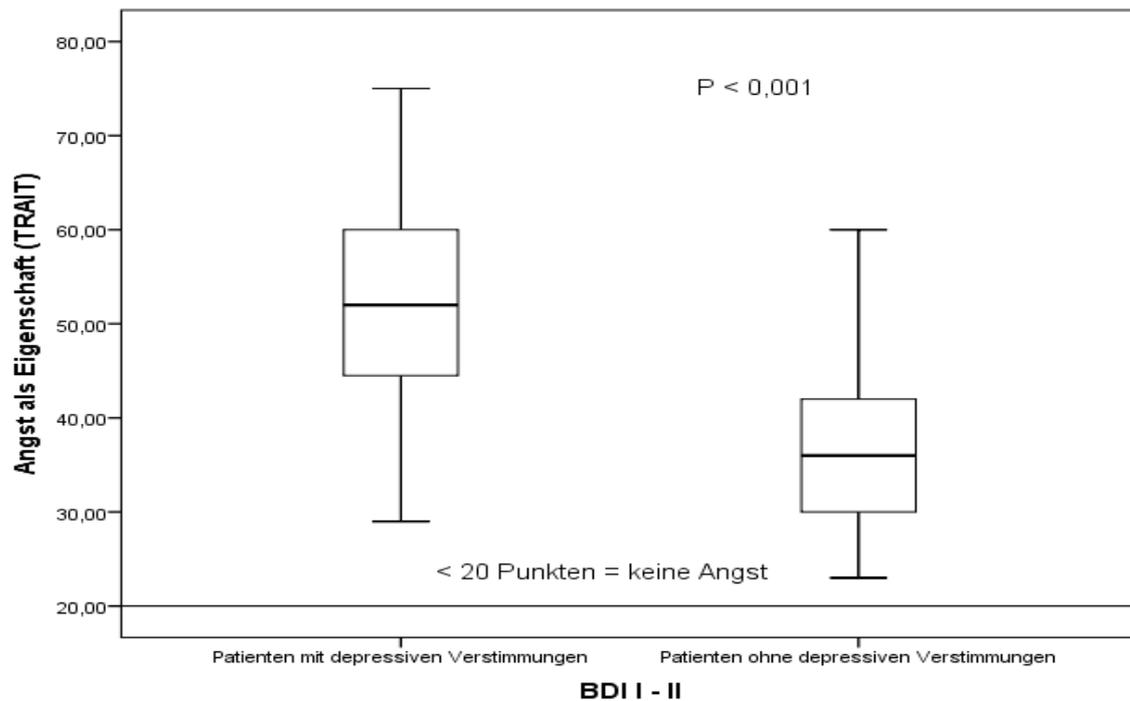
## Ergebnisse



**Abb. 13: Vergleich körperliche Lebensqualität der RA – Patienten**

Patienten mit depressiven Verstimmungen zeigen deutlich niedrige Werte  $16,57 \pm 12,88$  Punkte. Patienten ohne depressive Verstimmungen geht es besser:  $37,08 \pm 18,69$  ( $p < 0,001$ ).

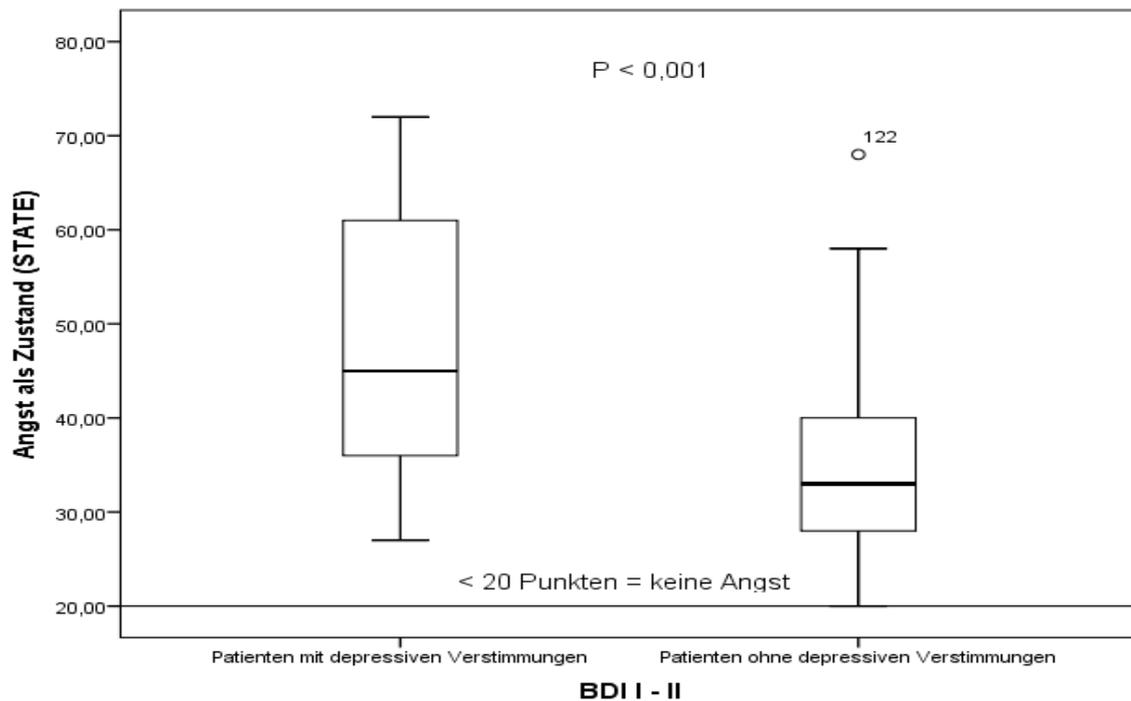
## Ergebnisse



**Abb. 14: Vergleich Angst als Eigenschaft der RA – Patienten**

Patienten mit depressiven Verstimmungen weisen signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Werte auf ( $52,15 \pm 11,69$  Punkte gegenüber Patienten ohne depressive Verstimmungen  $36,63 \pm 7,79$  Punkte).

## Ergebnisse



**Abb.15: Vergleich Angst als Zustand der RA - Patienten**

Patienten mit depressiven Symptomen zeigen den Wert von  $47,82 \pm 13,58$  Punkten; Dagegen Patienten ohne depressive Störungen  $34,24 \pm 8,82$  Punkte ( $p < 0,001$ ). Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen RA – Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen. Gibt es auch Unterschiede zwischen Patienten mit mild depressiven und moderat depressiven Verstimmungen?

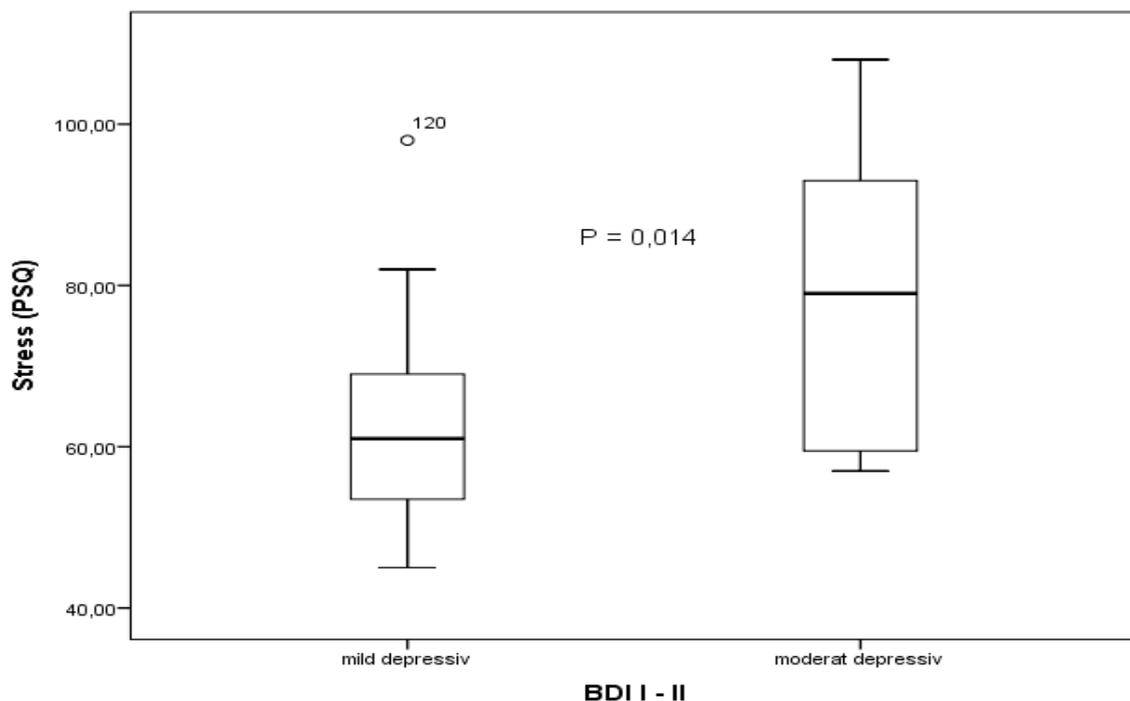
## Ergebnisse

**Tabelle 20: Vergleich psychologischer Marker zwischen RA - Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen**

Parameter	mild depressiv	moderat depressiv	P - Wert
PSQ	MR* 14,59	MR 23,59	0,014
FACIT - F	MR 22,56	MR 8,05	< 0,001
STATE	MR 15,08	MR 25,30	0,008
TRAIT	MR 16,02	MR 24,14	0,033
MFI - 20	MR 14,98	MR 24,50	0,014
PSK	MR 19,13	MR 9,78	0,011

\*Vergleich zweier Gruppen durch Rangieren der Daten (nicht – parametrisches Verfahren = Mann – Whitney – U Test). Dabei wird der MR – Wert = Mittlerer Rangplatz bestimmt.

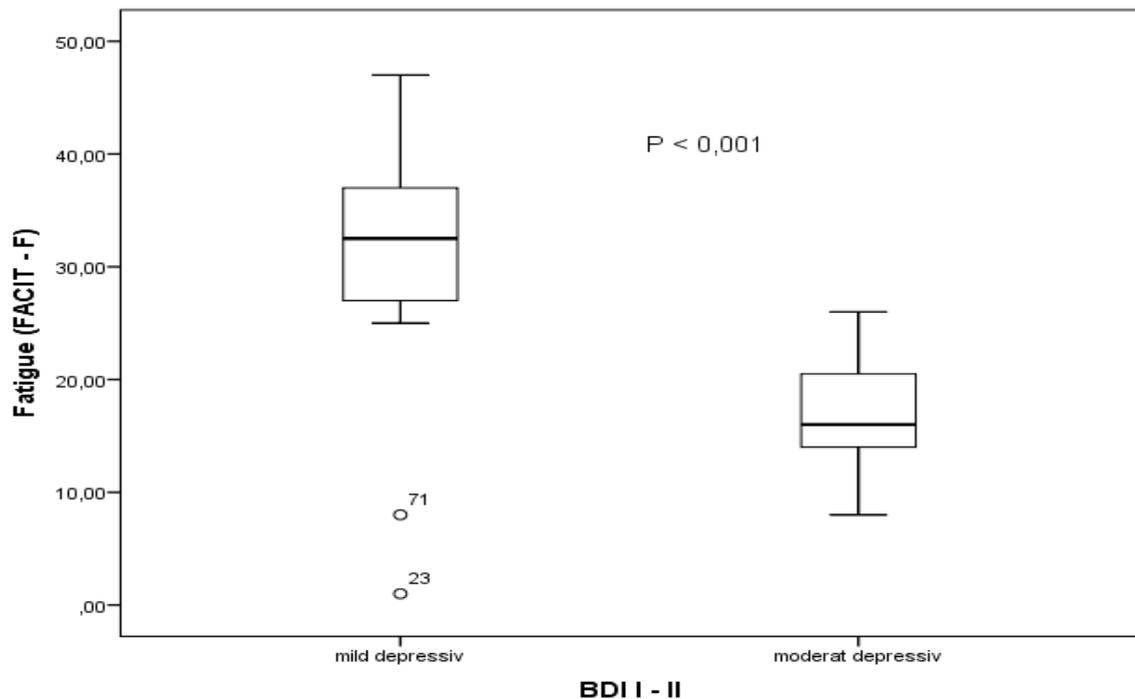
Dabei zeigt sich, dass sich Schmerzen und körperliche Lebensqualität nicht zwischen Patienten mit mild depressiven und moderat depressiven Verstimmungen unterscheiden.



**Abb. 16: Vergleich Stress zwischen RA - Patienten mit mild depressiven und moderat depressiven Verstimmungen**

## Ergebnisse

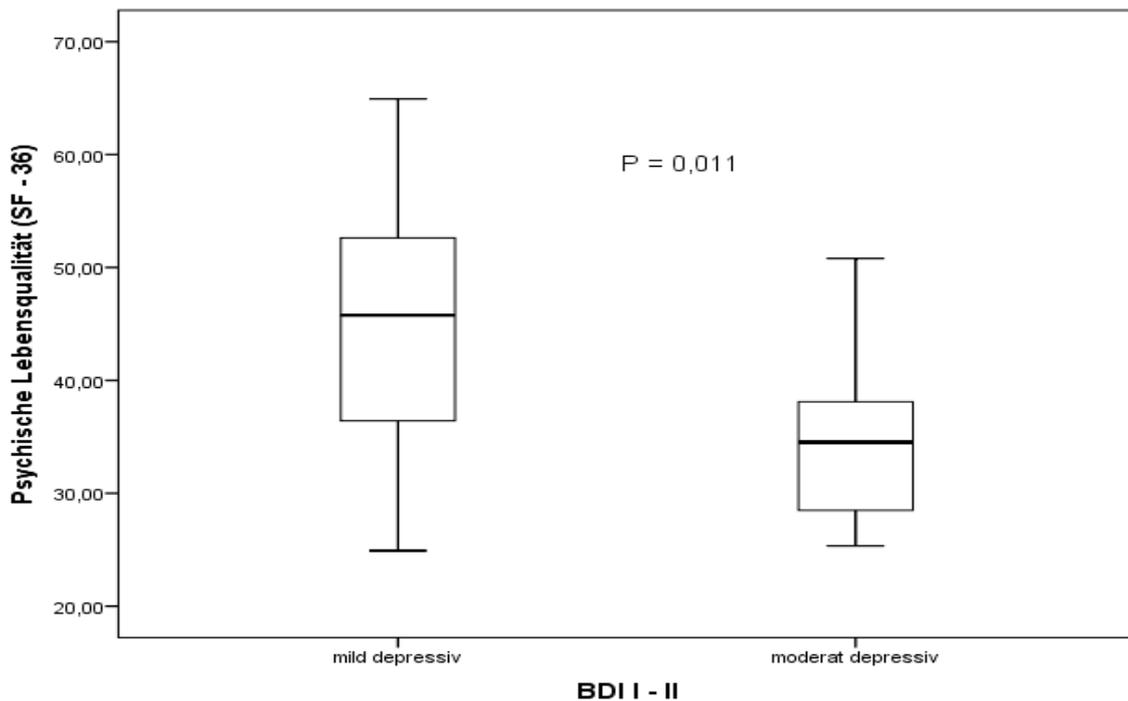
Patienten mit mild depressiven Verstimmungen besitzen einen Mittelwert von  $62,26 \pm 12,30$  Punkten im Vergleich zu Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen mit einem Mittelwert von  $78,55 \pm 18,18$  Punkten ( $p = 0,014$ ).



**Abb. 17: Vergleich Fatigue zwischen RA - Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen**

Fatigue - Werte bei Patienten mit mild depressiven Verstimmungen liegen bei  $31,00 \pm 9,93$  Punkten, bei Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen bei  $17,18 \pm 5,1$  Punkten ( $p < 0,001$ ).

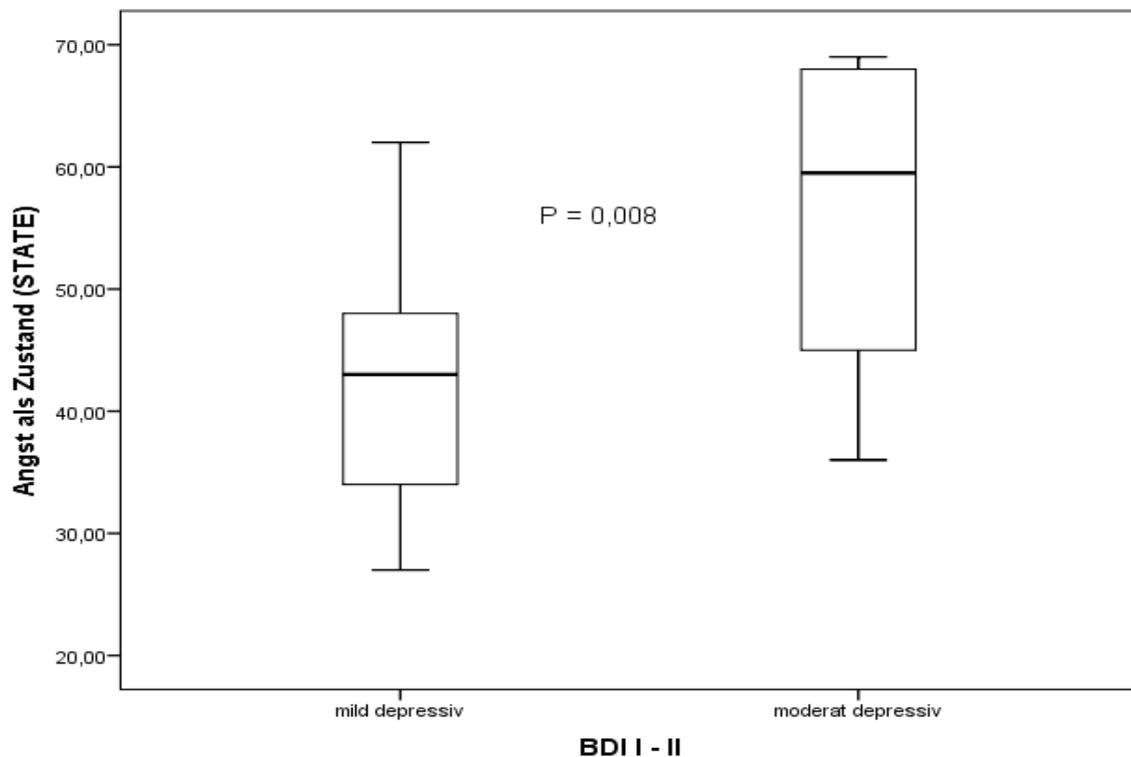
## Ergebnisse



**Abb. 18: Vergleich psychische Lebensqualität zwischen RA - Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen**

Der Mittelwert der PSK beträgt bei Patienten mit mild depressiven Verstimmungen  $45,06 \pm 10,97$  Punkte und bei Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen  $33,99 \pm 8,00$  Punkte ( $p = 0,011$ ).

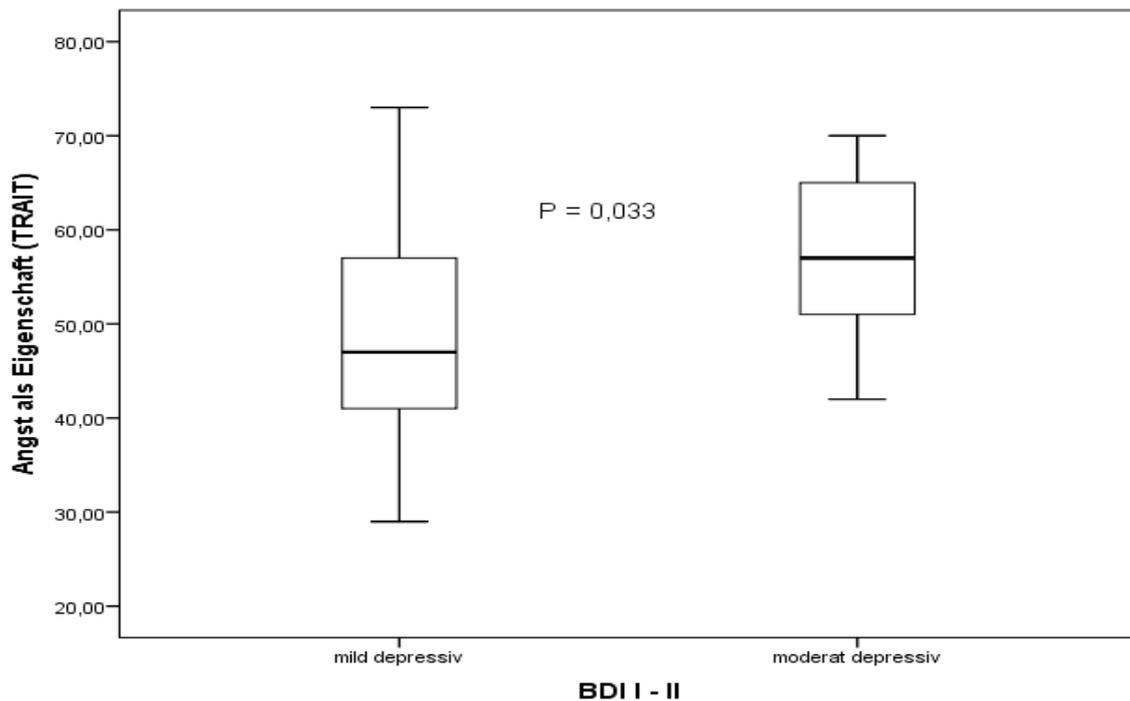
## Ergebnisse



**Abb. 19: Vergleich Angst als Zustand zwischen RA - Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen**

Patienten mit mild depressiven Verstimmungen zeigen Werte von  $42,96 \pm 11,04$  Punkten; dagegen Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen Werte von  $55,70 \pm 13,08$  Punkten ( $p = 0,008$ ).

## Ergebnisse

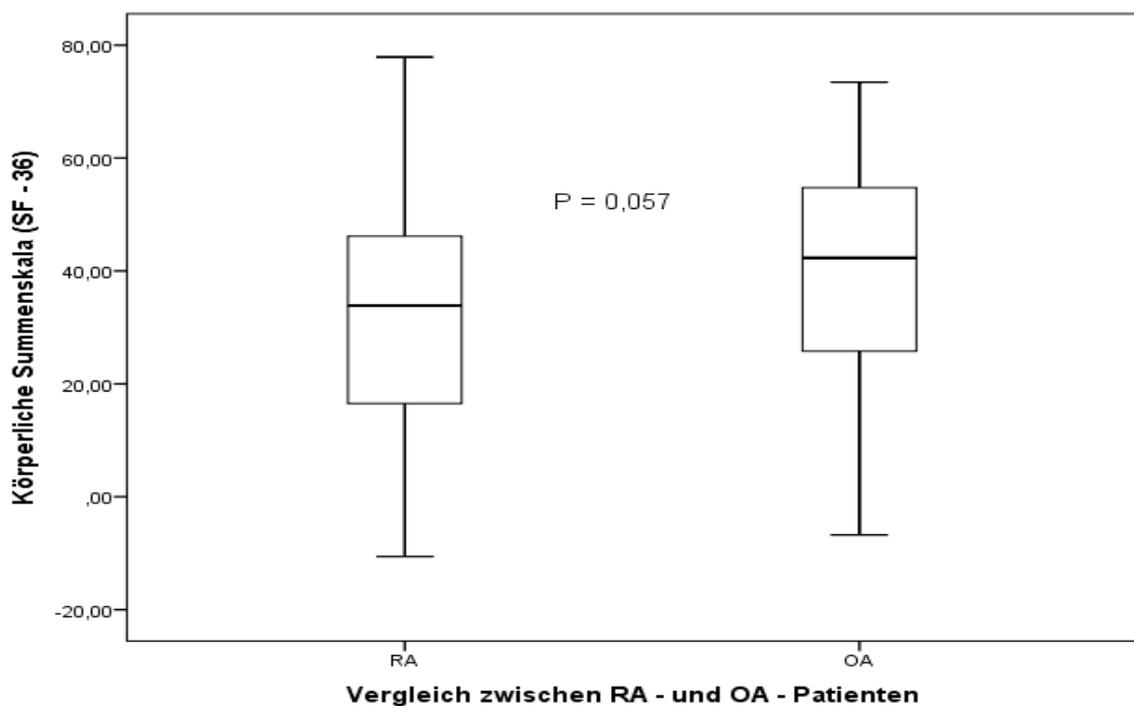


**Abb. 20: Vergleich Angst als Eigenschaft zwischen RA - Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen**

Patienten mit mild depressiven Verstimmungen weisen Mittelwerte von  $48,48 \pm 11,06$  Punkten auf. Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen zeigen deutlich höhere Werte von  $57,45 \pm 9,57$  Punkten ( $p = 0,033$ ). Bei Vergleich zwischen Patienten mit mild und schwer depressiven Verstimmungen zeigen sich Unterschiede hinsichtlich Fatigue ( $p = 0,025$ ) und psychische Lebensqualität ( $p = 0,007$ ). Patienten mit schwer depressiven Symptomen zeigen Fatigue - Mittelwerte von  $18,67 \pm 6,43$  Punkten und psychischer Lebensqualität von  $20,90 \pm 7,71$  Punkten; Dagegen sieht es bei den Patienten mit mild depressiven Verstimmungen wie folgt aus: Fatigue - Werte von  $31,00 \pm 9,93$  Punkten und PSK – Werte von  $45,06 \pm 10,97$  Punkten. Es scheint, als ob die entscheidenden Faktoren, die zur Verschlechterung depressiver Störungen führen, vor allem Fatigue und psychische Lebensqualität sind. Beim Vergleich zwischen Patienten mit moderat oder schwer depressiven Verstimmungen zeigen sich nur Unterschiede bei der psychischen Lebensqualität ( $p = 0,033$ ).  $20,90 \pm 7,71$  Punkte bei Patienten mit schwer depressiven

## Ergebnisse

Verstimmungen gegenüber  $33,99 \pm 8,00$  Punkte bei Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen. Der Vergleich zwischen Patientengruppe RA - und OA - Patienten ergibt keine signifikanten Unterschiede (Körperliche Lebensqualität  $p = 0,057$ ).



**Abb. 21: Vergleich körperliche Lebensqualität der OA- und RA- Patienten**

OA - Patienten scheinen im Vergleich zu RA - Patienten eine bessere, körperliche Lebensqualität aufzuweisen. Es wird deutlich, je stärker ausgeprägt die depressiven Verstimmungen sind, umso schlechter geht es den Patienten im Hinblick auf psychologische Parameter. Deren Auswirkungen sollten in der Diskussion eingehend erläutert werden. Innerhalb der Gruppen bestehen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Komponenten und dem BDI- Summen – Score.

Gruppe 1: Patienten mit depressiven Verstimmungen

## Ergebnisse

**Tabelle 21: Korrelation zwischen BDI und psychologischen Faktoren  
(mit depressiven Verstimmungen)**

Parameter	Korrelation (R)	P - Wert
Stress (PSQ)	0,518	< 0,001
Fatigue (FACIT - F)	0,611	< 0,001
Angst als Zustand (STATE)	0,491	0,002
Angst als Eigenschaft (TRAIT)	0,615	< 0,001
Fatigue (MFI - 20)	- 0,575	< 0,001
Psychische Lebensqualität (PSK)	- 0,637	< 0,001

Bei Patienten mit depressiven Verstimmungen besteht eine mittlere Korrelation zwischen BDI und psychischen Komponenten, die auch häufig als depressive Verstimmungen interpretiert werden (Fatigue, psychische Lebensqualität) oder mit depressiven Verstimmungen gemeinsam auftreten können (Angst als Eigenschaft). Die Krankheitsaktivität korreliert nicht signifikant mit BDI und scheint hier weniger wichtig bei der Ausbildung depressiver Symptome.

Gruppe 2: Patienten mit mild depressiven Verstimmungen

**Tabelle 22: Korrelation zwischen BDI und psychologischen Faktoren  
(mit mild depressiven Verstimmungen)**

Parameter	Korrelation (R)	P - Wert
Angst als Eigenschaft (TRAIT)	0,551	0,004

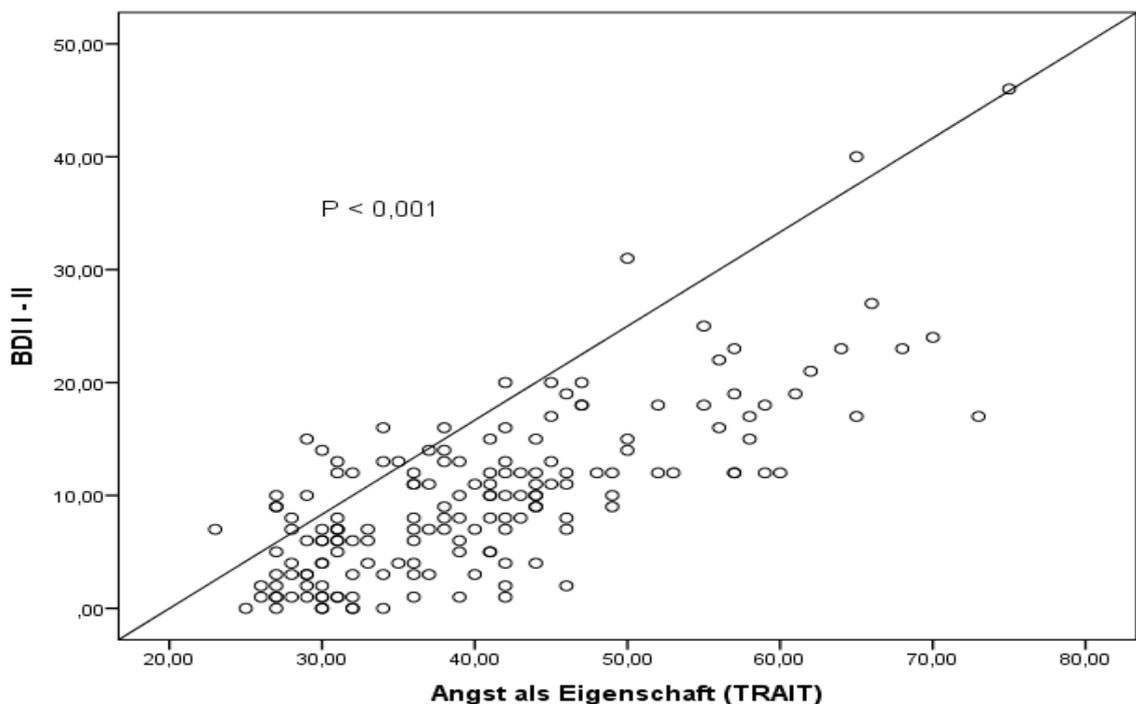
Gruppe 3: Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen

**Tabelle 23: Korrelation zwischen BDI und psychologischen Faktoren  
(mit moderat depressiven Verstimmungen)**

## Ergebnisse

Parameter	Korrelation (R)	P - Wert
Angst als Eigenschaft (TRAIT)	0,695	0,018

Bei Patienten mit schwer depressiven Verstimmungen konnte keine Korrelation festgestellt werden aufgrund der geringen Anzahl an Patienten. Beim Vergleich der Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen fällt auf, dass der ausschlaggebende Faktor hier die Angst ist. Angst ist ein Parameter, der häufig in der Behandlung von RA - Patienten übergangen wird. In aktuellen Studien hat sich gezeigt, dass Angst auf depressive Symptome sensibilisiert und diese verschlechtert (Covic T. et al., 2012). Unter anderem können die Symptome von Angst und depressiven Störungen auch in ihrer Ausprägung überlappen (VanDyke M. et al., 2004). In der Diskussion sollte darüber nachgedacht werden, wie bei der Patientengruppe Symptome gelindert werden können und was der Grund für diese Symptome ist.



**Abb. 22: Korrelation zwischen BDI und Angst als Eigenschaft (TRAIT)**

Höhere BDI - Werte korrelieren mit einem hohen Punktescore des TRAIT ( $p < 0,001$ ).

## Ergebnisse

### 3.1.4. Vergleich zwischen deutschen und brasilianischen Patienten

#### 3.1.4.1. Soziale Charakteristik der brasilianischen Patienten

In Tabelle 26 wird die brasilianische Patientengruppe hinsichtlich sozialer Determinanten charakterisiert. 92,3 % der Patienten sind Frauen und nur 7,7 % Männer, was in der Auswertung und im Vergleich mit den deutschen Patienten berücksichtigt werden sollte.

**Tabelle 24: Soziale Determinanten und Erkrankungsdauer der brasilianischen RA-Patienten**

RA – Patienten (n = 91)	N/MW	±	SD	%
Alter	56,30	±	12,62	
Alter > 65 Jahre alt	24			26,3
Weiblich	84			92,3
Männlich	7			7,7
Raucher	Keine Angaben			
Erkrankungsdauer	15,96	±	10,28	

Das Durchschnittsalter der brasilianischen Patienten liegt bei  $56,3 \pm 12,6$  Jahren. Dabei ist die brasilianische Population deutlich jünger als die deutschen Patienten. Nur 26,3 % (24 / 91) der Patienten sind älter als 65 Jahre. Die Erkrankungsdauer beträgt  $15,96 \pm 10,28$  Jahre; 2,7 % weisen eine Diagnostik < 2 Jahren auf, 83,8 % > 5 Jahre.

**Tabelle 25: Sozialer Status der brasilianischen RA – Patienten**

RA – Patienten (n = 90)	N/MW	±	SD	%
Verheiratet	32			35,6
Alleinstehend	32			35,6
Geschieden	13			14,4
Verwitwet	13			14,4

## Ergebnisse

Betrachtet man den sozialen Status der beiden Bevölkerungsgruppen, gibt es Differenzen zwischen den beiden.

**Tabelle 26: Vergleich sozialer Status der deutschen und brasilianischen Patienten**

Parameter	Deutsche (n = 176)	Brasilianer (n = 90)	P - Wert
Sozialer Status:			
Verheiratet	114 (64,8 %)	32 (35,6 %)	< 0,001
alleinstehend	19 (10,8 %)	32 (35,6 %)	< 0,001
Geschieden	9 (5,1 %)	13 (14,4 %)	< 0,001
Verwitwet	26 (13,7 %)	13 (14,4 %)	< 0,001

Es besteht ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen den Bevölkerungsgruppen hinsichtlich des sozialen Status. 64,8 % der deutschen Patienten sind verheiratet, dagegen nur 35,6 % der brasilianischen Patienten; hier findet sich eine größere Anzahl an geschiedenen (14,4 %) und alleinstehenden (35,6 %) Patienten. Im Diskussionsteil sollte auf den sozialen Status und seine Funktion als protektiver Faktor gegen Stress und Depression näher eingegangen werden.

Ergebnisse

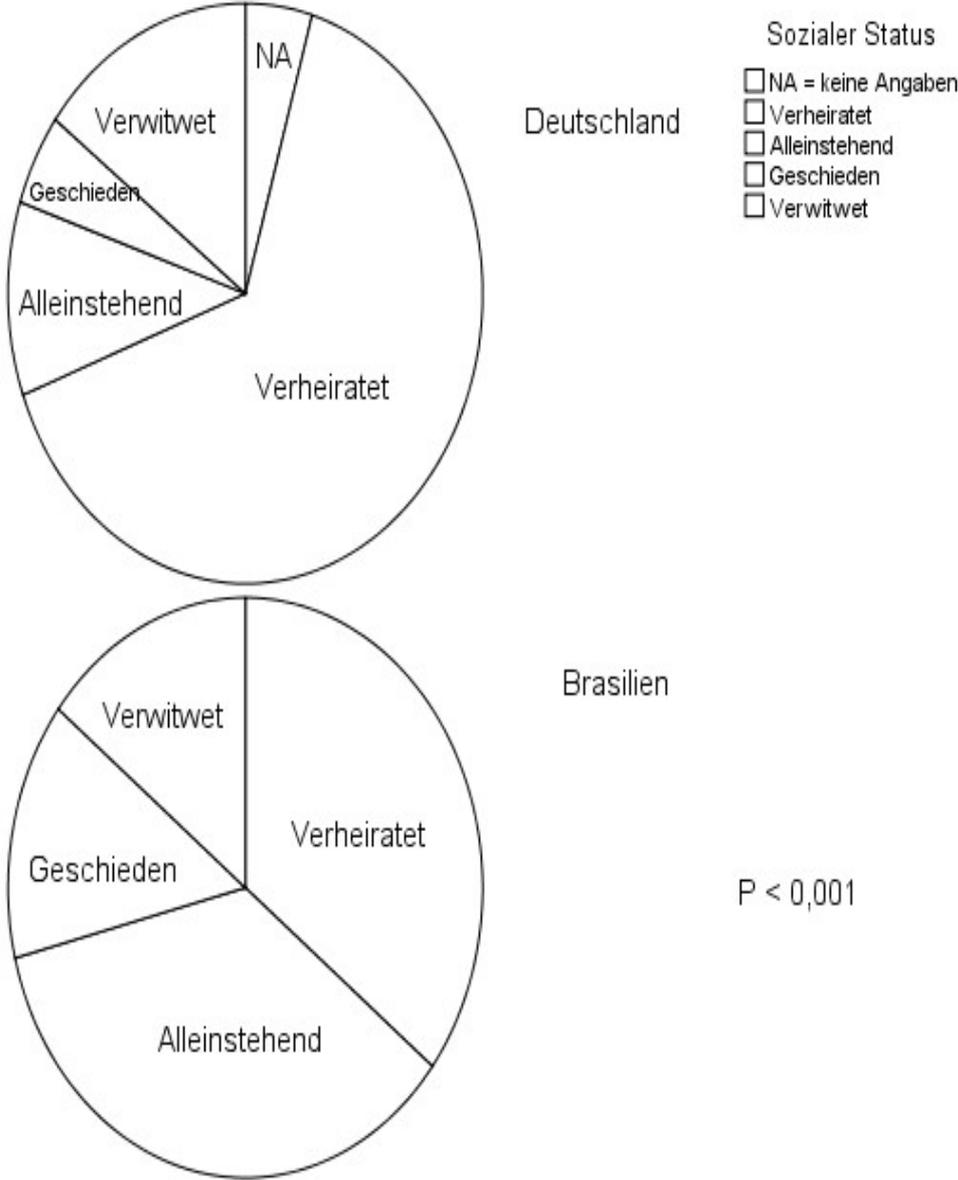


Abb. 23: Vergleich sozialer Status von brasilianischen und deutschen RA - Patienten

## Ergebnisse

**Tabelle 27: Familienstatus und Erwerbstätigkeit der brasilianischen RA - Patienten**

RA - Patienten (n = 91)	N/MW	±	SD	%
Rentner	59			64,8
Erwerbstätig	32			35,2
Berufsunfähig	0			0
Arbeitslos	0			0
Kinder	66			74,2
Keine Kinder	23			25,8

Keine Unterschiede bei der Erwerbstätigkeit zwischen deutschen und brasilianischen RA – Patienten. Im Hinblick auf Familie gibt es Unterschiede zwischen brasilianischen und deutschen Patienten.

**Tabelle 28: Vergleich Familie zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten**

Parameter	Deutsche (n = 172)	Brasilianer (n = 89)	P - Wert
Familie	138 (80,2 %)	66 (74,2 %)	0,029

Ergebnisse

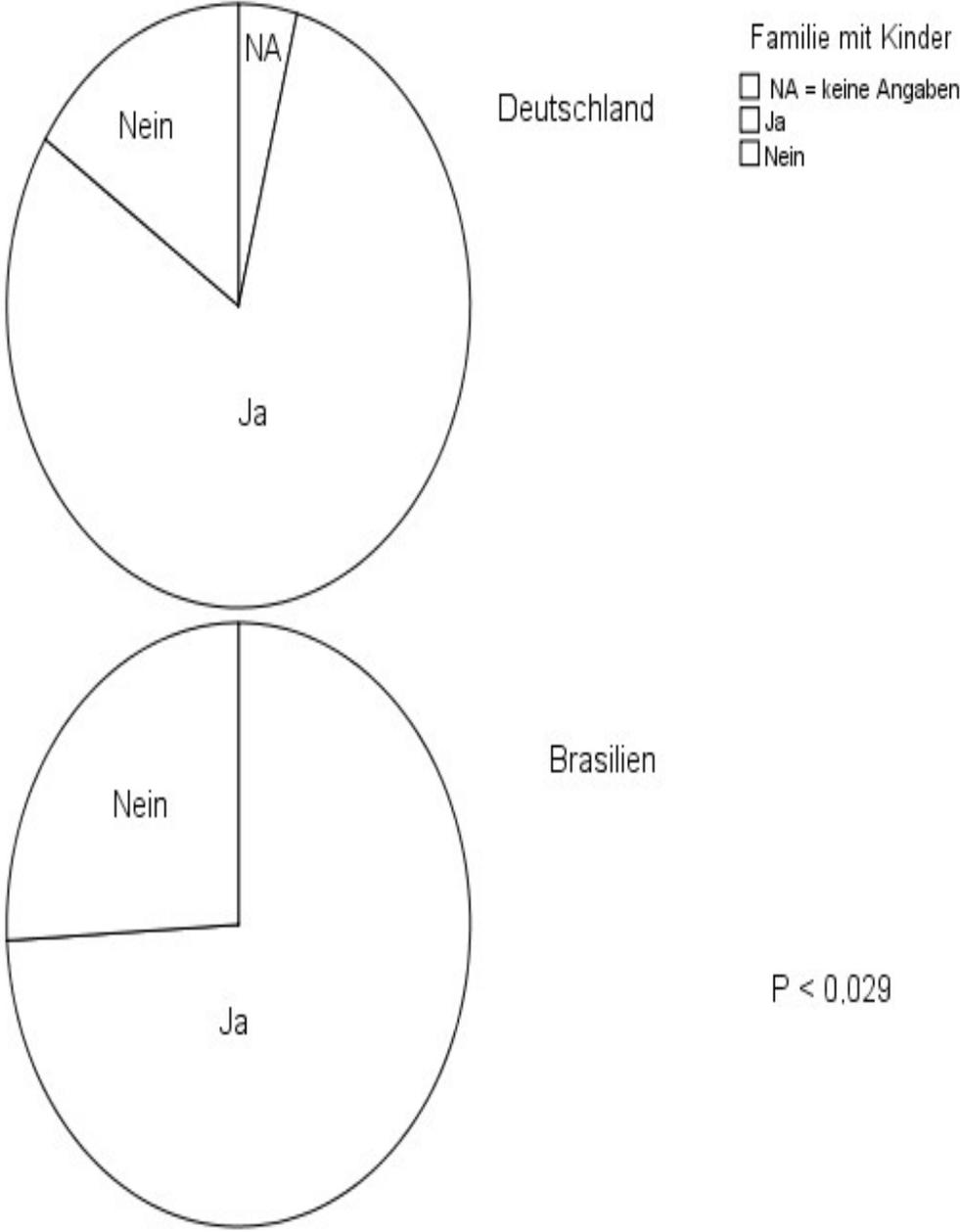


Abb. 24: Vergleich Familie zwischen deutschen und brasilianische RA – Patienten

## Ergebnisse

### 3.1.4.2. Klinische und laborchemische Parameter der brasilianischen Patienten

In Tabelle 31 werden die klinischen Parameter der brasilianischen RA – Patienten dargestellt. 94,5 % der Patienten sind seropositiv und nur 5,5 % seronegativ.

**Tabelle 29: Klinische und laborchemische Parameter der brasilianischen Patienten**

RA - Patienten	N/MW	±	SD	%
RF positiv	18			60
Seropositive RA	86			94,5
Seronegative RA	5			5,5
ACPA positiv	5			17,2
DAS 28	3,42	±	1,51	
HAQ	1,89	±	1,85	
HAQ > 0,5	59			64,1
Röntgenstadium II – V (mit Erosion)	10			43,5
CRP	7,78	±	18,3	
CRP < 5	23			69,7

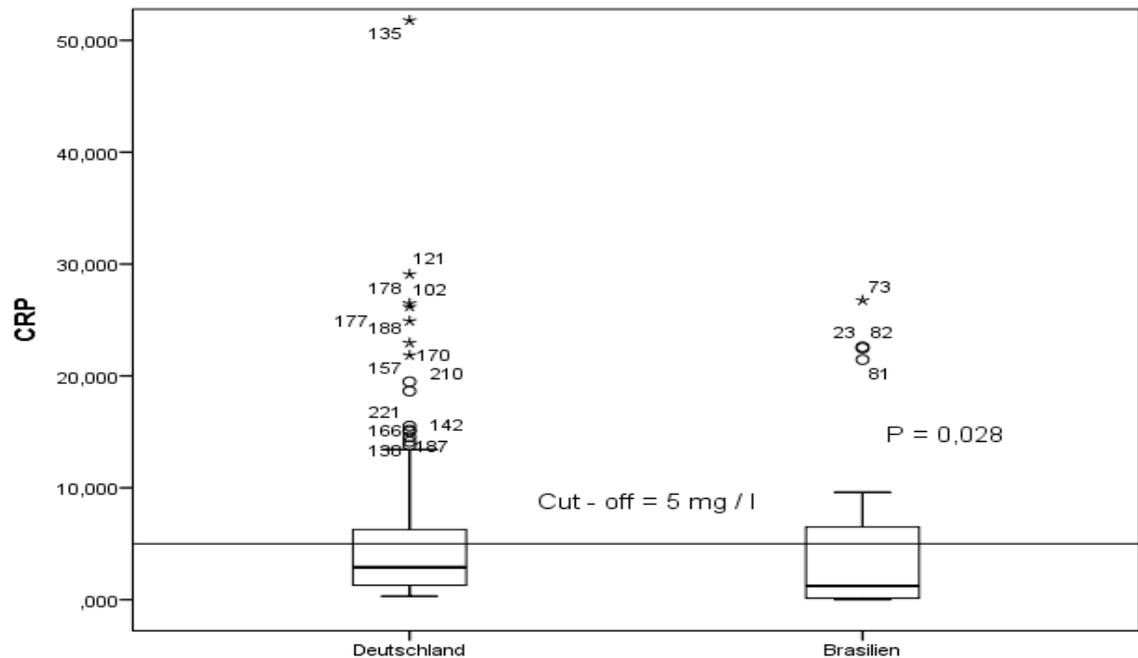
Keine Unterschiede hinsichtlich Krankheitsaktivität. Die Patienten unterscheiden sich bei der Funktionseinschränkung und CRP - Werten.

**Tabelle 30: Vergleich CRP und HAQ zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten**

Parameter	Deutsche	Brasilianer	P - Wert
CRP	MR* 107,48	MR 82,65	0,028
HAQ	MR 94,73	MR 115,82	0,012

\*Vergleich zweier Gruppen durch Rangieren der Daten (nicht – parametrisches Verfahren = Mann – Whitney – U Test). Dabei wird der MR – Wert = Mittlerer Rangplatz bestimmt.

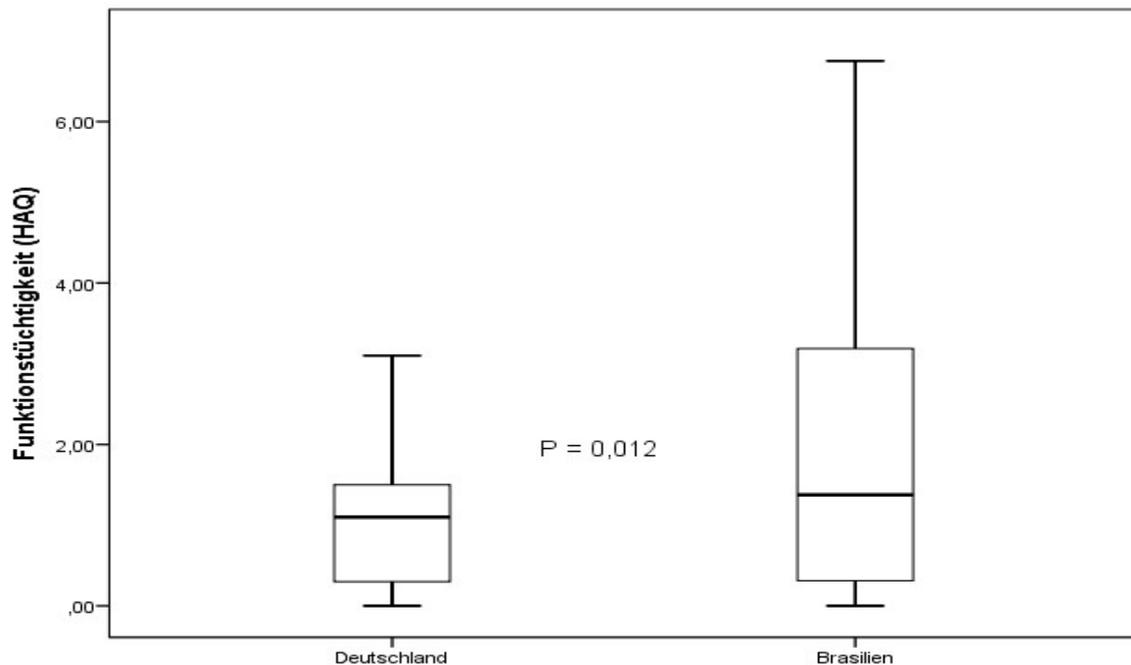
## Ergebnisse



**Abb. 25: Vergleich CRP zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten**

Die deutschen Patienten weisen niedrigere CRP - Werte auf (MW:  $5,82 \pm 10,45$ ). Es sollte in der Diskussion nochmal näher darauf eingegangen werden. Beim Cut - off CRP kleiner als 5 mg / l, werden keine Unterschiede deutlich. Erklärbar wäre dies durch Extremwerte im Maximal - bzw. Minimalbereich ohne Mitberechnung der Werte der Mitte.

## Ergebnisse



**Abb. 27: Vergleich HAQ zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten**

Brasilianische Patienten scheinen stärker in ihrer Funktion eingeschränkt als deutsche Patienten, obwohl auch hier kein signifikanter Unterschied beim Cut - Off von 0,5 Punkten Gesamtscore HAQ liegt. Es zeigen sich signifikante Unterschiede bei RF, ACPA und Röntgenstadium ( $p < 0,001$ ). Da bei den brasilianischen Patienten die Erhebung der Laborparameter nicht vollständig war, sollten diese Ergebnisse kritisch begutachtet werden. In der Tabelle 33 ist die medikamentöse Therapie der brasilianischen RA - Patienten dargestellt.

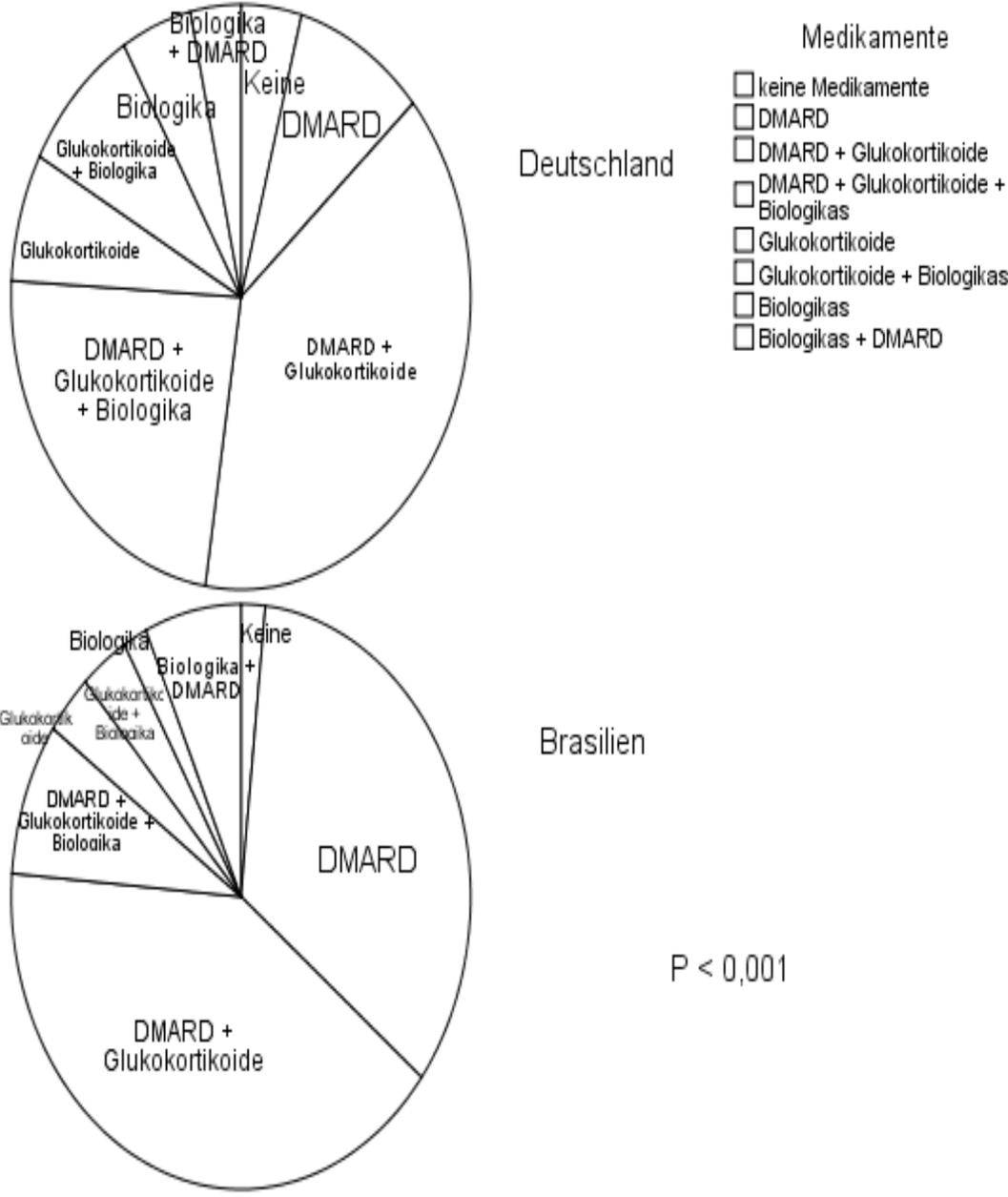
## Ergebnisse

**Tabelle 31: Medikamentöse Therapie der brasilianischen RA – Patienten**

RA - Patienten (n = 59)	N/MW	±	SD	%
Symptomatische Therapie	1			1,7
Glukokortikoide	2			3,4
DMARD / DMARD + Glukokortikoide	44			74,6
Biologika / Glukokortikoide + Biologika	3			5,6
Biologika + DMARD	4			6,8
DMARD+ Glukokortikoide + Biologika	5			8,5

Bei der medikamentösen Therapie zeigen sich länderspezifische Unterschiede ( $p < 0,001$ ). In Deutschland gibt es mehr Patienten, die mit einer Dreifach - Therapie behandelt werden (Glukokortikoide + Biologika + DMARD) oder allein mit Prednisolon. Den brasilianischen Patienten wird oft DMARD (Leflunomid oder Methotrexat) als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon verschrieben.

Ergebnisse



**Abb. 27: Vergleich medikamentöser Therapie zwischen deutschen und brasilianischen RA – Patienten**

## Ergebnisse

### 3.1.4.3. Psychologische Marker der brasilianischen RA - Patienten

In Tabelle 34 werden die brasilianischen RA – Patienten hinsichtlich psychologischer Marker charakterisiert.

**Tabelle 32: Psychologische Marker, Schmerzen und Lebensqualität der brasilianischen RA - Patienten**

RA - Patienten (n = 91)	N/MW	±	SD	%
Schmerzen (painDETECT)	20,54	±	10,09	
Neuropathische Schmerzen > 18 Punkte	53			57,61
Körperliche Lebensqualität (KSK)	33,79	±	11,93	
Psychische Lebensqualität (PSK)	46,57	±	12,28	
Fatigue (FACIT - F)	37,27	±	10,06	
Stress (PSQ 10)	26,97	±	7,03	
Stress (PSQ 13)	37,10	±	6,73	
Depression (BDI i - II)	13,07	±	10,21	

Auch bei den brasilianischen Patienten können wir Gruppen nach dem BDI - Score bilden: Patienten ohne depressiven Symptome, Patienten mit mild depressiv, moderat depressiv und schwer depressiven Verstimmungen. Von 91 RA - Patienten sind 51 Patienten (56,0 %) unauffällig, 40 Patienten (44,0 %) zeigten beim BDI einen Summen - Score > 13 Punkte. Von den 40 Patienten mit depressiven Verstimmungen weisen 21 Patienten (52,5 %) mild, 12 Patienten (30 %) moderat und 7 Patienten (17,5 %) schwere depressiven Verstimmungen auf. Hinsichtlich der psychologischen Parameter gibt es signifikante Unterschiede:

## Ergebnisse

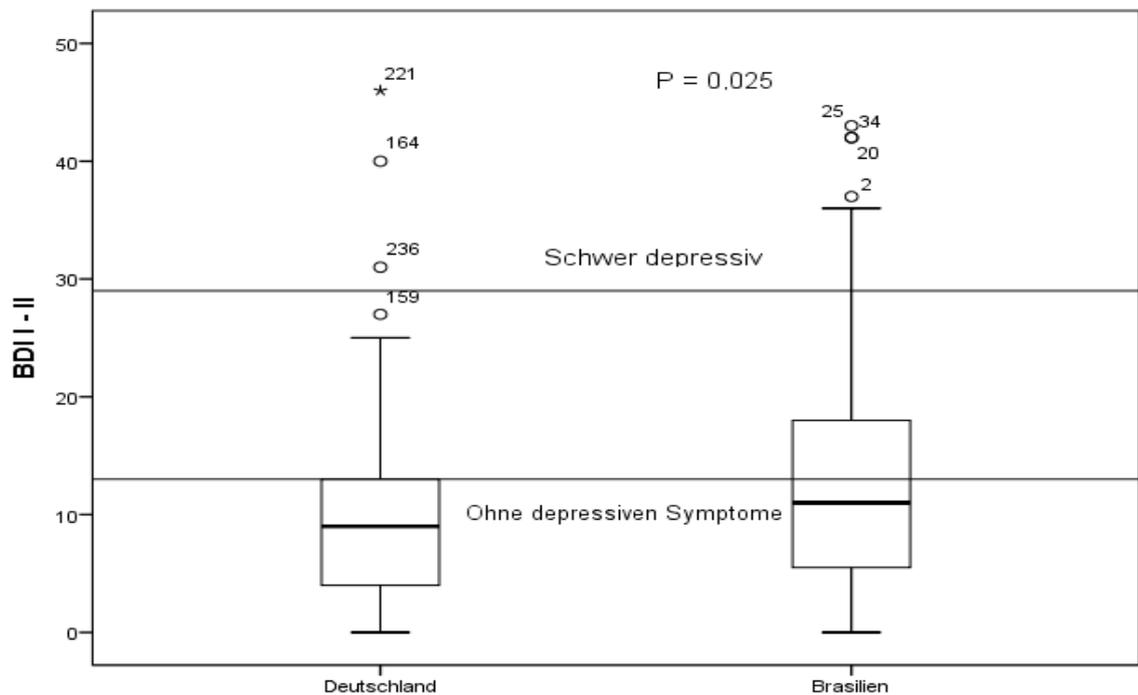
**Tabelle 33: Unterschiede bei psychologischer Faktoren zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten**

Parameter	Deutsche	Brasilianer	P - Wert
BDI	MR* 123,37	MR 145,25	0,025
PSQ	MR 159,71	MR 68,76	< 0,001
PAIN-DETECT	MR 121,07	MR 151,10	0,002
PSK	MR 134,26	MR 104,45	0,002

\*Vergleich zweier Gruppen durch Rangieren der Daten (nicht – parametrisches Verfahren = Mann – Whitney – U Test). Dabei wird der MR – Wert = Mittlerer Rangplatz bestimmt.

Beim Vergleich des BDI zwischen deutschen und brasilianischen Patienten zeigt sich, dass brasilianische Patienten deutlich höhere Werte (Mittelwert von BDI =  $13,07 \pm 10,21$  Punkte) als deutsche Patienten (Mittelwert von BDI =  $9,82 \pm 7,30$  Punkte) aufweisen; vor allem im Bereich einer schweren Depression. Ein Grund könnten die erhöhten Entzündungsmarker sein, ein anderer Grund unterschiedliche, kulturelle Krankheitsverarbeitungsprozesse. In der Diskussion sollte darauf näher eingegangen werden.

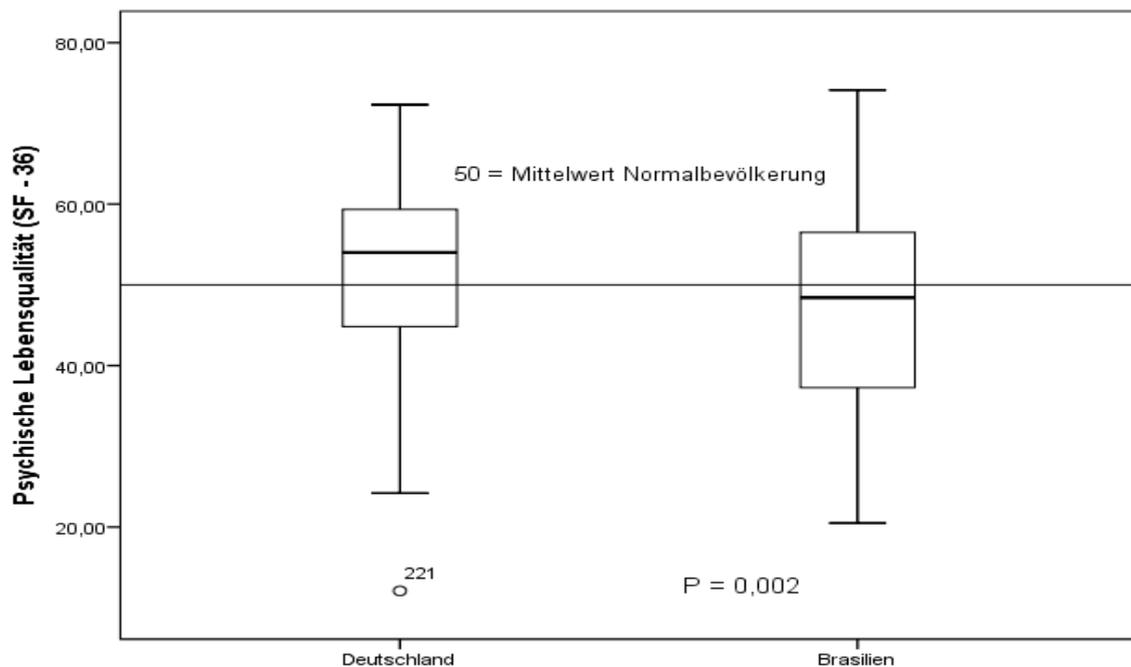
## Ergebnisse



**Abb. 28: Vergleich BDI zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten**

Weitere Unterschiede zeigen sich bei der psychischen Lebensqualität, eventuell besteht ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Funktionseinschränkung und erniedrigten (schlechter) Werten für PSK. Deutsche Patienten zeigen einen Mittelwert von  $51,48 \pm 11,44$  Punkten, brasilianische Patienten einen Mittelwert von  $46,57 \pm 12,28$ .

## Ergebnisse



**Abb. 29: Vergleich PSK zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten**

Erstaunlich ist der Unterschied im Hinblick auf Schmerzen. Bei deutschen RA - Patienten (Mittelwert painDETECT =  $18,37 \pm 6,29$  Punkte) scheinen Schmerzen weder eine große Rolle zu spielen noch im Zusammenhang mit depressiven Störungen zu stehen. In aktuellen Studien scheint Schmerz zwar eine geringe Korrelation zur Krankheitsaktivität aufzuweisen, wurde aber doch von den Patienten individuell wahrgenommen (Boyden S.D et al., 2016). Die Tatsache, dass brasilianische Patienten sich deutlicher über Schmerzen äußern (Mittelwert painDETECT =  $20,77 \pm 9,91$  Punkte), spricht auch für eine unterschiedliche, kulturelle Krankheitsverarbeitung. Über die Hälfte der brasilianischen Patienten besitzt eine neuropathische Schmerzkomponente (57,61 %).

Ergebnisse

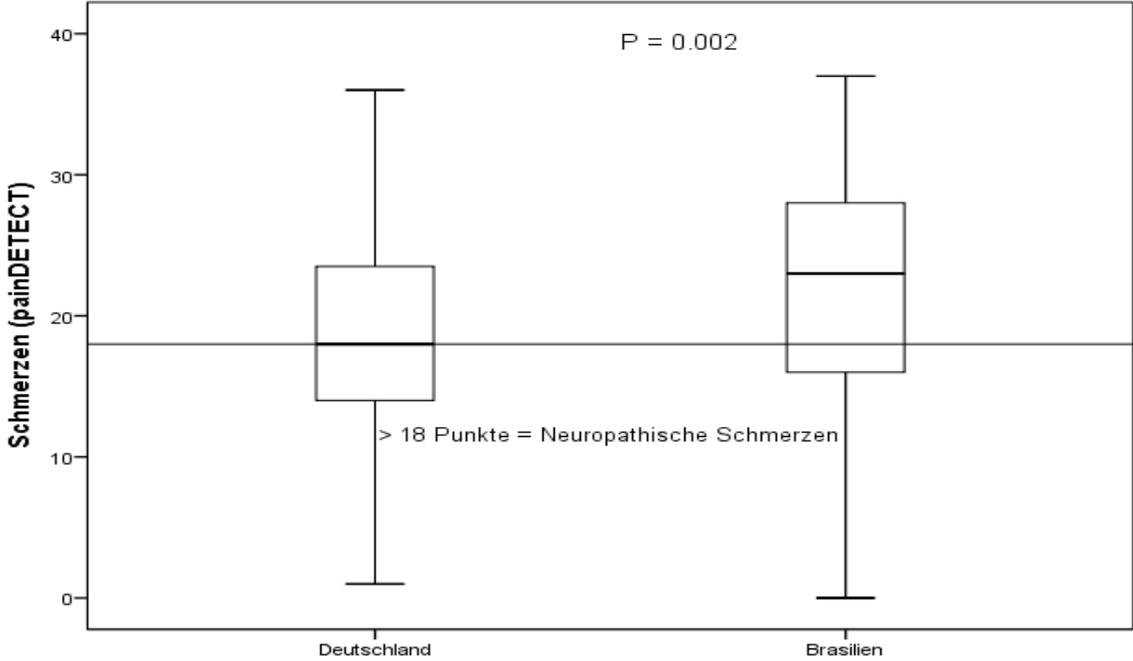


Abb. 30: Vergleich Schmerzen zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten

## Ergebnisse

Beim Vergleich der psychologischen Parameter zwischen gesunden und depressiven brasilianischen RA - Patienten unterscheiden sich fast alle Parameter:

**Tabelle 34: Vergleich psychologischer Faktoren, Lebensqualität und Krankheitsaktivität zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen (BR)**

	Ohne depressiven Verstimmungen	Mit depressiven Verstimmungen	P - Wert
KSK	MR* 48,80	MR 36,48	0,022
PSK	MR 60,60	MR 23,20	< 0,001
PSQ	MR 29,97	MR 66,44	< 0,001
FACIT	MR 59,30	MR 29,04	< 0,001
PAIN	MR 35,77	MR 59,04	< 0,001
HAQ	MR 34,35	MR 60,85	< 0,001
DAS 28	MR 18,32	MR 29,67	0,004

\*Vergleich zweier Gruppen durch Rangieren der Daten (nicht – parametrisches Verfahren = Mann – Whitney – U Test). Dabei wird der MR – Wert = Mittlerer Rangplatz bestimmt.

Die Entstehung einer Depression scheint bei den brasilianischen Patienten viel stärker von der Psyche beeinflusst und hat größere Auswirkung auf eben diese als bei den deutschen Patienten. Beim Vergleich zwischen Patienten mit mild depressiven und moderat depressiven Verstimmungen gibt es keine Unterschiede hinsichtlich psychologischer Parameter. Zwischen Patienten mit mild depressiven und schwer depressiven Verstimmungen findet man Unterschiede:

## Ergebnisse

**Tabelle 35: Vergleich psychologischer Parameter und Krankheitsaktivität bei RA - Patienten mit mild depressiven und schwer depressiven Verstimmungen**

Parameter	mild depressiv	schwer depressiv	P - Wert
PSK	MR* 17,38	MR 5,86	0,001
DAS 28	MR 9,40	MR 2,75	0,007

\*Vergleich zweier Gruppen durch Rangieren der Daten (nicht – parametrisches Verfahren = Mann – Whitney – U Test). Dabei wird der MR – Wert = Mittlerer Rangplatz bestimmt.

Bei Patienten mit schwer depressiven Verstimmungen beträgt der Mittelwert von PSK  $29,32 \pm 4,72$  Punkte und von DAS 28  $3,27 \pm 0,60$  Punkte; bei Patienten mit mild depressiven Verstimmungen erhält man einen PSK von  $39,70 \pm 6,19$  Punkten und DAS 28  $4,67 \pm 0,84$  Punkten. Erstaunlicherweise ist die Krankheitsaktivität bei Patienten mit mild depressiven Verstimmungen höher. Es scheint, als ob gerade die psychische Lebensqualität der entscheidenden Faktoren ist. Verbesserte Funktionsfähigkeit führt zu einer verbesserten Lebensqualität und zum Verhindern der Ausbildung einer Depression. Innerhalb der Gruppen bestehen Zusammenhänge zwischen den einzelnen Komponenten und dem BDI – Summen - Score. Die Gruppen werden eingeteilt in: Patienten mit depressiven Verstimmungen, Patienten mit mild depressiven, moderat depressiven und schwer depressiven Verstimmungen.

Gruppe 1: Patienten mit depressiven Verstimmungen

**Tabelle 36: Korrelation zwischen BDI und psychologischen Faktoren bei RA - Patienten mit depressiven Verstimmungen (BR)**

Parameter	Korrelation (R)	P - Wert
PSK	- 0,466	0,002

## Ergebnisse

Hier wird deutlich, dass die psychologischen Faktoren bei den Patienten mit depressiven Verstimmungen eine wichtige Rolle spielen. Dabei können Symptome ähnlich depressiver Störungen durch Verminderung psychischer Lebensqualität oft mit den Symptomen einer Depression verwechselt werden.

Gruppe 2: Patienten mit mild depressiven Verstimmungen

keine Korrelation zwischen psychologischen Parametern und Depression

Gruppe 3: Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen

**Tabelle 37: Korrelation zwischen BDI und psychologischen Faktoren bei RA - Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen (BR)**

Parametern	Korrelation (R)	P - Wert
PSK	- 0,523	0,081

Höhere Werte des BDIs korrelieren mit niedrigeren Werten des PSKs.

Gruppe 4: Patienten mit schwer depressiven Verstimmungen

**Tabelle 38: Korrelation zwischen BDI und psychologischen Faktoren bei RA - Patienten mit schwer depressiven Verstimmungen (BR)**

Parameter	Korrelation (R)	P - Wert
KSK	- 0,775	0,052
DAS 28	0,949	0,051

Bei schwer depressiven Patienten ist die Interpretation kritisch zu betrachten, da die Patientenanzahl nur sehr gering ist.

### 4. Diskussion

Die RA ist eine multifaktorielle Autoimmunerkrankung, deren Pathogenese bis jetzt noch nicht hinreichend verstanden ist. Häufig treten im Rahmen der Systemerkrankung Komorbiditäten auf, die sich unter anderem als depressive Störungen äußern (McInnes I.B. et al., 2011) (de Campos O.A. et al., 2016). Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass depressive Störungen sowohl zur Entstehung einer Autoimmunerkrankung beitragen können (Andersson N.W. et al., 2015) als auch, dass eine systemische Autoimmunerkrankung zu einer Entzündung des ZNS führen kann (Remus J.L. et al., 2016). Zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Immunsystem existiert ein direktes Zusammenspiel. Psychologischer Stress oder depressive Symptome haben einen Einfluss auf den Sympathikus und die Hypophysen / Hypothalamus - Achse. Mit Hilfe dieser Achse kann das Immunsystem direkt oder indirekt reguliert werden. Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen waren höhere Entzündungswerte (IL - 6, CRP und TNF - alpha) mit depressiven Störungen assoziiert (Morris A.A. et al., 2011). Auch durch sozialen Stress (niedriges Einkommen, instabile Beziehung oder Angst um Arbeitsstelle) und durch den Verlust sozialer Kontakte kann es zur Ausbildung depressiver Störungen kommen (Lok E.Y. et al., 2010) (Creed F., 1990). Da depressive Störungen häufig im Spätstadium diagnostiziert werden (Sheehy C. et al., 2006) und ein hohes Risiko für eine frühe Mortalität darstellen (Voinov B. et al., 2013), scheint es wichtig, die Assoziation zwischen depressiven Störungen und einer RA genauer auf folgende Faktoren zu untersuchen:

#### **1. Sind Familie, sozialer Status, Erwerbstätigkeit und Alter verantwortlich für die Ausprägung depressiver Symptome bei RA - Patienten?**

Bei unserer Untersuchung schien der soziale Status bei der Krankheitsverarbeitung und der Ausbildung einer Depression keine signifikante Rolle zu spielen. Dennoch zeigte sich im Vergleich zwischen deutschen und brasilianischen Patienten ein Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne depressiven Verstimmungen hinsichtlich des sozialen Status ( $p = 0,087$ ). Deutlich mehr Patienten ohne depressive Verstimmungen (70,2 %) waren verheiratet im Gegensatz zu Patienten mit depressiven Verstimmungen (53,8 %). Diese

## Diskussion

Patienten lebten eher alleinstehend (12,8 %) oder waren verwitwet (25,6 %). In vielen Studien zeigte sich, dass verheiratete Patienten ein geringeres Risiko haben, depressive Verstimmungen zu entwickeln, weniger gesundheitliche Rückschläge einstecken müssen, länger leben und weniger oft chronische Krankheiten entwickeln (Rendall M.S. et al., 2011) (Robards J. et al., 2012). Gerade verwitwet Patienten weisen ein hohes Risiko für Mortalität auf (Shor E. et al., 2012). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Erkrankungsdauer zwischen Patienten mit mild oder moderat depressiven Verstimmungen ( $p = 0,081$ ) und mild oder schwer depressiven Verstimmungen ( $p = 0,083$ ). Dennoch scheinen gerade in den ersten Jahren der Erkrankung öfter depressive Störungen aufzutreten. Studien zeigten, dass zum Zeitpunkt der Diagnose 46,9 % der Patienten unter psychischen Stress litten, der innerhalb von 3 Jahren auf 25,8 % sank. Dagegen spricht eine andere Studie, die besagt, dass das Risiko für depressive Störungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit den Jahren der Erkrankung pro Jahr um 4 % zunimmt (Katz P.P. et al., 1993). Risikofaktoren für depressive Störungen waren das weibliche Geschlecht, niedriger Schulabschluss, bestimmte Berufsgruppen und niedriges Einkommen. Weiterhin schien die Funktionstüchtigkeit als wichtigster Faktor für das Auslösen von Stress (Bacconnier L. et al., 2015). Unabhängig davon sollten RA - Patienten bei jeder Erstuntersuchung und in regelmäßigen Abständen auf psychische Krankheiten gescreent werden. Beim Vergleich des Alters  $> 65$  Jahre oder  $\leq 65$  Jahre zeigten sich bei unserer Untersuchung keine Unterschiede hinsichtlich depressiver Stimmung. In einigen Studien wurde gezeigt, dass jüngere RA - Patienten (Alter  $\leq 45$  Jahre) häufiger unter depressiven Symptomen litten (Wright G.E. et al., 1998), andere zogen einen linearen Zusammenhang zwischen Lebensjahren und depressiven Symptomen, wobei außer dem Faktor Alter auch die Wohngegend, soziale Isolation und das Einkommen eine Rolle spielte (Blazer D. et al., 1991). Es wäre möglich, dass aufgrund des eher älteren Patientenkollektives (49,4 % der Patienten sind  $> 65$  Jahre alt) keine Aussage hinsichtlich des Alters und Depression gemacht werden kann. Zu wenig junge Patienten und zu viele alte Patienten können das Ergebnis verfälschen. Weiterhin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Erwerbstätigkeit: Bei Patienten  $> 65$  Jahre waren 88,9 % der Patienten mit klinisch depressiven Verstimmungen im Ruhestand. Bei den Patienten mit mild depressiven Verstimmungen waren es 100 % ( $p = 0,079$ ). Bei den jüngeren Patienten ( $< 65$  Jahren) waren 36,9 % der Patienten nicht erwerbstätig. Hierbei

## Diskussion

sollte im Anamnesegegespräch darauf eingegangen werden; oft kann eine gezielte medikamentöse Therapie und eine adäquate Schulung der Krankheit die Krankheitsaktivität und Funktionsbeeinträchtigung verbessern und so die Arbeitsstelle sichern. Nicht - Erwerbstätige Patienten unterschieden sich von den Erwerbstätigen durch höhere Werte bei der Krankheitsaktivität ( $p = 0,018$ ). Beim Betrachten der Funktionsbeeinträchtigung zeigten vor allem Nicht - Erwerbstätige (74,5 %) Werte über 0,5 Punkte ( $p = 0,006$ ). Auch hinsichtlich des BDI gab es Unterschiede ( $p = 0,077$ ), wenn auch keine signifikanter Unterschiede. Nicht - Erwerbstätige verzeichneten höhere Werte. Somit scheint die Arbeitsstelle als protektiver Faktor zu funktionieren. Ungefähr 20 – 30 % der Erwerbstätigen mit kurzer Diagnosezeit (2 - 3 Jahre) werden auf Dauer berufsunfähig. Risikofaktoren für eine frühe Berufsunfähigkeit sind ein fordernder Beruf, niedrige Schulausbildung, Alter und Funktionsbeeinträchtigung im Alltag (Sokka T., 2003) (Sokka T. et al., 1999). Es bestätigt sich in vergleichenden Studien, dass die Berufsunfähigkeit stark mit der Funktionsbeeinträchtigung assoziiert ist. Auswirkungen können häufiges Fehlen am Arbeitsplatz, Krankschreibungen und Verlust an Produktivität bei der Arbeit sein. Präventiv sollte man die abhängigen Faktoren erkennen und behandeln, um den Verlust der Arbeitsstelle zu verhindern (Lenssinck M.L. et al., 2013) (Burton W. et al., 2006). Andere Studien zeigen einen starken Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Erwerbstätigkeit (Bertin P. et al., 2016) (Chaparro del Moral R. et al., 2012). Vor allem bei Patienten, die schlecht auf ihre Medikamente eingestellt sind, sieht man unterschiedliche Beeinträchtigungen hinsichtlich der Arbeit. Dieser Aspekt sollte bei der medikamentösen Evaluation stets berücksichtigt werden.

### **2. Gibt es eine Assoziation zwischen klinisch und laborchemischen Parametern der Krankheitsaktivität und depressiven Störungen bei RA – Patienten? Besteht ein Zusammenhang zwischen der Art von Medikamenten und der Entstehung depressiver Symptome bei RA - Patienten?**

74,4 % der Patienten waren seropositiv und 71,9 % wiesen positive Antikörper gegen citrulliniertes Protein auf. Die Mehrheit der Patienten war im Hinblick auf die Krankheitsaktivität in Remission (34,8 %) und ungefähr die Hälfte der Patienten (48,5 %) wies keine Erosionen auf. Dafür lag die Funktionseinschränkung bei 65,6 % der Patienten bei einem HAQ - Score über 0,5. Bei einem Score zwischen 0 - 1 handelt es sich um eine

## Diskussion

milde bis moderate Funktionsbeeinträchtigung (RA - Bevölkerung Mittelwert: 0,8 - 1,2) (Bruce B. et al., 2003). Damit lag bei unserem Patientenkollektiv eine moderate Funktionsbeeinträchtigung vor. Gerade bei Patienten, die wenig Zeit hatten, sich mit der Diagnose RA zu befassen, scheint die Funktionsbeeinträchtigung weniger von klinischen Parametern abzuhängen, sondern von psychologischen (Berufsunfähigkeit, Angst und Depression) (Kronisch C. et al., 2016). Dabei ist die Funktionsbeeinträchtigung einer der Gründe für den Verlust der Arbeitsstelle. Ein erhöhtes Risiko für hohe HAQ - Werte haben Patienten, die weiblich und älter sind und nicht mehr aktiv im Berufsleben stehen (Krause M.L. et al., 2015). Auch die Einnahme von bestimmten Medikamenten wie Methotrexat, erhöhte Dosis an Glukokortikoiden oder Antidepressiva ist mit erhöhten HAQ – Level assoziiert. Es gibt aktuelle Studien, die nachweisen, dass sich Patienten im Alter in der Funktion weniger beeinträchtigt fühlen, da sie versuchen, ihren Gesundheitszustand optimistisch zu betrachten und eventuelle Symptome auf den natürlichen Alterungsprozess schieben (Roma I. et al., 2014). Eine Beeinträchtigung der Funktion und eine stärker wahrgenommene Krankheitsaktivität sind hiermit auf die depressiven Störungen zurückzuführen. Im Alter scheinen Funktionsbeeinträchtigung und Krankheitsaktivität eher mit Depression assoziiert, da hier oft der protektive Faktor der Erwerbstätigkeit wegfällt. Hinsichtlich der Entzündungsmarker fanden wir in unseren Untersuchungen für den CRP - Wert einen Mittelwert von  $5,82 \text{ mg / l} \pm 10,45$  für alle RA - Patienten. 30,7 % aller RA - Patienten zeigten positive CRP – Werte ( $\text{CRP} > 5 \text{ mg / l}$ ). Es wird hierbei angenommen, dass eine systemische Entzündung auch depressive Symptome auslösen kann. Verschiedene Entzündungsmarker scheinen hier von Bedeutung. CRP ist ein nicht spezifisches Akute – Phase - Protein, welches in der Leber synthetisiert wird und im Verlauf zur Aktivierung von IL - 1 und IL - 6 führt (Howren M.B. et al., 2009). In den neusten Studien bestand ein Zusammenhang zwischen Entzündungsmarker und depressiven Symptomen (Kojima M. et al., 2009). Auch in unseren Untersuchungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen ( $p < 0,001$ ). Wie erwartet, wiesen Patienten mit depressiven Verstimmungen höhere CRP - Level als Patienten ohne depressive Verstimmungen auf. Es wird diskutiert, ob periphere Entzündungszytokine über die Blut - Gehirn Schranke Zutritt zum ZNS bekommen und an Zytokin - spezifische Transportmoleküle im Bereich des Endothels des ZNS binden, vagale Afferenzen aktivieren, welche die Signale der

## Diskussion

Zytokine an übergeordnete Zentren wie den Hippocampus transportieren (Raison C.L. et al., 2006). Dort können die Signale ein Verhalten ähnlich depressiver Symptome auslösen. Es kommt zu Verlust von Freude bei Dingen, Anorexie, gestörtes Schlafverhalten und eine reduzierte lokomotorische Aktivität (Dantzer R., 2004) (Tang M.M. et al., 2016). Verhaltensänderungen dieser Art können auch Störungen innerhalb des Metabolismus von Serotonin, Norepinephrin und Dopamin auslösen, welche essentiell für die Regulation von Emotionen sind. Es zeigte sich, dass depressive Störungen auch strukturelle Veränderungen am Hippocampus aufweisen. Depressive Patienten unterschieden sich von gesunden Patienten durch einen kleineren Hippocampus, eine kleinere Amygdala und vergrößerte Seitenventrikel (Schmaal L. et al., 2016). Beim Festlegen der Untergrenze (CRP < 5 = negativ) zeigte sich auch ein Unterschied ( $p = 0,004$ ); Patienten ohne depressive Verstimmungen wiesen öfter Werte < 5 mg / l auf (51,3 % Patienten mit depressiven Verstimmungen gegen 75,6 % Patienten ohne depressive Verstimmungen). Wie erwartet, zeigten sich auch Unterschiede zwischen RA - Patienten und der Kontrollgruppe. Bei Osteoarthrose - Patienten zeigten sich signifikant niedrigere CRP - Werte ( $p = 0,008$ ), was verdeutlicht, dass die Osteoarthrose eine Krankheit aus dem degenerativen Krankheitskreis ist und meistens nicht mit einer Entzündung einhergeht (Kuipers J. et al., 2015). Signifikante Korrelationen zeigten sich zwischen Depressionsscore und CRP (HDRS/CRP;  $p = 0,005$ ) (BDI/CRP;  $p = 0,003$ ). Die medikamentöse Therapie hält sich an die Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2012). In unserem Patientenkollektiv wurden 39 % der Patienten mit DMARD und Prednisolon behandelt. 23,4 % erhielten eine Dreifachkombination aus Biologika, Prednisolon und DMARD. Hinsichtlich der einzelnen Gruppen zeigten sich keine Unterschiede bei der Therapie mit Biologika oder DMARD. Bei der Einnahme mit Prednisolon zeigten sich signifikante Unterschiede. 83,8 % der Patienten mit depressiven Verstimmungen erhielten Prednisolon, dagegen bei den Patienten ohne depressive Verstimmungen 67,3 % ( $p = 0,03$ ). Erklärt werden könnte dies zum einen, dass Patienten mit depressiven Verstimmungen eher über Schmerzen klagen (Rathbun et al., 2013) und daher fälschlicherweise mehr Medikamente verschrieben bekommen oder, dass die Einnahmen von Glukokortikoiden eine Rolle bei der Entstehung einer Depression spielen könnte. Dabei ist die Hypothalamus - Hypophysen Achse ein wichtiger Faktor (de Kloet E.R. et al.,

## Diskussion

2005). 80 % der Patienten mit depressiven Symptomen weisen eine Hyperaktivität der HH - Achse mit einer gesteigerten Ausschüttung von Glukokortikoiden auf (Kajiyama Y. et al., 2010). Andererseits scheint gerade bei RA – Patienten die Hypothalamus – Hypophysen Achse in ihrer Funktion gestört und es kommt zu einer inadäquaten niedrigen Kortisolsekretion (Straub R. H. et al., 2001). Durch die Gabe von Glukokortikoiden können kognitive Beeinträchtigungen, depressive Verstimmungen, Erinnerungsverlust (Brown E.S. et al., 2007) und sogar irreversible Hippocampusveränderungen ausgelöst werden (McEwen B.S. et al., 2000). Eine andere Möglichkeit für diesen Zusammenhang könnte sein, dass Patienten mit einer co - existierenden Depression weniger compliant sind (Vangeli E. et al., 2015) und somit schlechter auf eine medikamentöse RA - Therapie ansprechen (Cabrera- Marroquin R. et al., 2014). Es scheint ein Zusammenhang zwischen Notwendigkeit der Behandlung und Depressionsscore zu bestehen. In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass depressive Patienten mit einer fast 50 % Wirkungsminderung bei Gabe von Prednisolon rechnen müssen (Matcham F. et al., 2016). Bei diese Patienten sollte daher die Medikamentendosis erhöht werden. Es ist zu bedenken, dass Patienten mit depressiven Verstimmungen langsamer auf eine medikamentöse RA - Therapie ansprechen (Kekow J. et al., 2011). Auch zwischen Patienten mit mild oder moderat depressiven Verstimmungen konnte man einen signifikanten Unterschied erkennen ( $p = 0,045$ ). Hier nahmen 85,7 % der Patienten mit mild depressiven Verstimmungen und 50 % Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen Prednisolon ein. Wichtig wäre zu wissen, welche Dosis an Prednisolon eingenommen wurde und über welchen Zeitraum. Da dies aber den Umfang meiner Untersuchungen übertroffen hätte, sollte dies in weiteren zukünftigen Untersuchungen bedacht werden.

### **3. Spielen psychologische Parameter für RA - Patienten eine wichtige Rolle bei depressiven Störungen? Dabei soll Fatigue, Angst, Schmerzen, Stress, Lebensqualität untersucht werden**

#### Unterschiede zwischen RA – Patienten mit oder ohne depressiven Verstimmungen:

Unsere Untersuchungen ergaben signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) hinsichtlich psychologischer Marker bei der Unterteilung der RA - Patienten in eine Patientengruppe mit und ohne depressiven Verstimmungen. Wie erwartet, schnitt die Gruppe der Patienten mit depressiven Verstimmungen bei Betrachtung der Parameter Stress, Angst als

## Diskussion

Eigenschaft, Angst als Zustand, Fatigue, körperliche und psychische Lebensqualität und Schmerzen schlechter ab als die Gruppe ohne depressiven Verstimmungen. Generell wiesen RA – Patienten unabhängig von depressiven Verstimmungen einen hohen Summen - Score beim Schmerzfragebogen auf, was daraufhin deutet, dass Schmerzen zwar oft mit einer RA assoziiert sind, aber aufgrund der Dauer der Erkrankung nicht mehr als belastend für die psychische Gesundheit gesehen werden, sondern von den Patienten als „normal“ akzeptiert werden.

### Unterschiede zwischen RA - Patienten mit mild depressiven oder moderat depressiven Verstimmungen:

Bei Untergliederung der Gruppe in Patienten mit mild depressiven und moderat depressiven Verstimmungen, erkannten wir einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) hinsichtlich der Parameter Stress, Fatigue, Angst als Eigenschaft, Angst als Zustand und psychischer Lebensqualität. Dabei wiesen Patienten mit moderat depressiven Symptomen höhere Werte auf, was sich eventuell dadurch erklären könnte, dass bei der Entstehung von Depressionen biologische Prozesse beteiligt sind ( z.B. Sympathikusaktivierung), die zu einer verstärkten Stressantwort, mehr Angst oder vermehrten Symptomen einer Fatigue führen können (Straub RH et al., 2001) (Jamshidi A.R. et al., 2016). Weiterhin scheint der Parameter Angst oft begleitend mit depressiven Störungen einherzugehen und bestimmte Symptome wie Schmerzen und Leiden zu verstärken (Joaquim A.F. et al., 2015).Überraschend war hier die Tatsache, dass kein Unterschied bei Betrachtung der Parameter Schmerz und körperlicher Lebensqualität bestand.

### Unterschiede zwischen RA - Patienten mit mild depressiv/moderat depressiv oder schwer depressiven Verstimmungen:

Bei den Patienten mit schweren depressiven Störungen zeigten sich signifikant niedrigere Werte (Niedrigere Werte weisen auf eine Verschlechterung der Lebensqualität und Fatigue hin) bei der psychischen Lebensqualität ( $p = 0,007$ ) und Fatigue ( $p = 0,025$ ) gegenüber Patienten mit mild depressiven Verstimmungen. Gerade eine Verschlechterung der körperlichen Lebensqualität kann durch Einschränkungen im sozialen und im beruflichen Leben zu depressiven Symptomen führen. Bei längerer Dauer der Erkrankung kommt es auch zu Verschlechterung der psychischen Lebensqualität (Matcham F. et al., 2014).

## Diskussion

Unterschiede zwischen den Abstufungen depressiver Störungen erklären sich dadurch, dass es bei einer ausgebrochenen Depression trotzdem noch zu einer Verminderung der psychischen Lebensqualität und einer Verschlechterung der Symptome kommen kann (z.B. Fatigue). Es ist deshalb besonders wichtig, trotz Feststellung einer Depression in regelmäßigen Abständen Screeninguntersuchungen auf eine Verschlechterung der depressiven Störungen durchzuführen.

### Korrelation zwischen BDI und psychologischen Parametern bei RA – Patienten mit depressiven Verstimmungen:

Bei Betrachtung der Korrelation zwischen depressiven Störungen (BDI) und anderen Faktoren, erkannte man bei RA – Patienten mit depressiven Verstimmungen folgendes:

Hohe Signifikanz ( $p < 0,001$ ) zwischen Fatigue, Angst als Eigenschaft, psychische Lebensqualität und BDI, was bei Patienten mit depressiven Verstimmungen zu erwarten wäre. Interessanterweise bestand keine Korrelation zwischen BDI und DAS 28 bei Patienten mit depressiven Verstimmungen. Durch Verschlechterung der körperlichen Lebensqualität und Schmerzen aufgrund hoher Krankheitsaktivität kann es auch zu Verschlechterung der psychischen Lebensqualität kommen und zur Entstehung einer Depression (Tsang A et al., 2008). Eben jene Patienten sollten sich präventiv 2 - 3 mal die Woche körperlich betätigen, da Bewegung die Schmerzen reduziert und den Vorgang der Funktionseinschränkung verlangsamt (Hernandez - Hernandez M.V et al., 2015) (Brooks P.M, 2006). Bei Patienten mit mild depressiven Störungen als auch bei moderat depressiven Störungen gab es einen Zusammenhang zwischen Angst als Eigenschaft (TRAIT) und Depression. Angst tritt häufig gemeinsam mit depressiven Symptomen auf und kann diese auch verstärken (VanDyke M. et al., 2004). Schmerzen werden bewusster wahrgenommen. Es geht hierbei weniger um den körperlichen Aspekt der Krankheit, sondern den psychologischen Aspekt. Wichtig ist es hierbei den individuellen Krankheitsbewältigungsprozess des Patienten zu unterstützen und ihm die Angst zu nehmen. Bei Patienten mit schwer depressiven Verstimmungen geht man davon aus, dass bereits eine Modifikation stattgefunden hat. Denkbar wäre, dass eine lang andauernde Entzündung zu Umbauprozessen geführt hat, insbesondere im ZNS (Siehe reduziertes Hippocampusvolumen aufgrund verminderter Neurogenese; Wang H. et al., 2015). Deshalb sollten Patienten bereits in der frühen Krankheitsphase auf depressive Symptome

## Diskussion

getestet werden (Zum Beispiel mit Hilfe eines Fragebogens), um irreversible Folgen vorzubeugen.

### **4. Unterscheiden sich RA - Patienten abhängig von Bevölkerungsgruppen bei der Ausprägung depressiver Symptome? Ein Vergleich zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten wird untersucht.**

Die Untersuchungen ergab, dass 44 % der brasilianischen Patienten an depressiven Störungen litten; wobei davon 52,5 % die Diagnose einer milden Depression, 30 % die einer moderaten und 17,5 % die Diagnose einer schweren Depression erhielten (Mella L.F. et al., 2010). Im Vergleich waren nur 22,9 % der deutschen Patienten an depressiven Störungen erkrankt, wobei davon 64,1 % Symptome einer milden Depression aufwiesen, 28,2 % eine moderate und 7,7% eine schwere Depression. Es zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des BDIs ( $p = 0,025$ ). Brasilianische Patienten wiesen deutlich höhere Werte auf. Hiermit erschienen brasilianische Patienten in dieser Studie depressiver als deutsche Patienten, wobei nach den Ursachen geforscht werden sollte: Hierbei muss auch darauf geachtet werden, dass die Ausgangssituation bei beiden Patientengruppen ähnlich ist. Beide Kollektive wurden in der Ambulanz des Universitätsklinikums befragt, dabei muss aber beachtet werden, dass bei den brasilianischen Patienten aufgrund jahrelanger Wartezeiten oft später mit einer adäquaten Therapie angefangen werden konnte. Ein weiterer Unterschied lag in der Bereitstellung der Medikamente, die aufgrund öfter auftretender finanzieller Engpässe des brasilianischen Krankenhauses, auf Zeit unterbrochen werden musste, was das Outcome der Patienten besonders beeinträchtigte (Sanchez G. et al., 2007). Bei folgenden Untersuchungen sollten diese Aspekte mit in die Auswertung einbezogen werden.

#### Vergleich sozialer Determinanten zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten:

Im Hinblick auf das Alter, war die brasilianische Population deutlich jünger (Vergleich Deutsche  $62,43 \pm 12,33$  Jahre gegen Brasilianer  $56,3 \pm 12,6$  Jahre). Nur 26,3 % der brasilianischen Patienten waren älter als 65 Jahre. Signifikante Unterschiede zeigten sich beim sozialen Status ( $p < 0,001$ ) und Familie ( $p = 0,029$ ): Im Vergleich zu deutschen Patienten waren weniger brasilianische Patienten verheiratet und mehr alleinstehend.

## Diskussion

Ergebnisse von Studien zeigen, dass verheiratete Patienten länger leben, da sie sich auch gesünder verhalten. Bei Patienten mit RA scheint vor allem der soziale und emotionale Support nahestehender Personen wichtig (Ward M.M. et al., 1993). Auch bei der Frage nach Familie ergab sich, dass brasilianische Patienten in unserer Studie weniger Kinder als deutsche Patienten hatten. Es zeigte sich in anderen Studien, dass Patienten, die alleinstehend lebten oder weniger Kinder besaßen, einsamer waren als ihr Vergleichskollektiv (El - Mansoury T.M. et al., 2008). Diese Phänomene könnten teilweise das gehäufte Auftreten von Depressionen erklären. Aufgrund fehlender sozialer Kontakte und sozialer Isolation, fehlt der psychische Beistand Nahestehender und die Krankheitsverarbeitung scheint schwieriger (Strating M.M. et al., 2006) (Newman S. et al., 2000). Die Auswirkung fehlender Unterstützung kann durch die Vulnerabilitätshypothese erklärt werden: Bei Patienten mit wenig sozialer Unterstützung ist der negative Einfluss auf die Krankheit in Not stärker; sprich: die Patienten sind auf sich alleine gestellt im Gegensatz zu Patienten mit Unterstützung (Vilhjalmsson R., 1993). Das Alter schien hier keine große Bedeutung zu haben. Dafür ist für jüngere Patienten die Funktionstüchtigkeit und Erwerbstätigkeit ein umso wichtiger Faktor (Rindfleisch J.A. et al., 2005), sie können daher eher zu depressiven Störungen neigen; bei älteren Patienten hingegen scheinen unter anderem altersspezifische funktionelle Beeinträchtigungen zu depressiven Symptomen zu führen (Lin M.C. et al., 2015). Hier spielt auch ein kultureller Aspekt eine wichtige Bedeutung. Die Mehrheit der brasilianischen Patienten waren Afroamerikaner und arbeiteten im Dienstbereich. Eine Krankschreibung über mehrere Wochen oder eine Berufsunfähigkeit kam für sie nicht in Frage, da die Kosten nicht vom öffentlichen Gesundheitssystem getragen werden.

### Vergleich klinische Parameter zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten:

Beim Vergleich der klinischen Faktoren fielen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Funktionstüchtigkeit und CRP auf. Brasilianische Patienten waren in ihrer Funktion stärker eingeschränkt als deutsche Patienten ( $p = 0,012$ ) und zeigten höhere CRP - Werte als deutsche Patienten ( $p = 0,028$ ). Ein Erklärungsansatz für die hohen Scores beim HAQ ist die Tatsache, dass brasilianische RA - Patienten im öffentlichen Gesundheitssystem oft sehr spät an einen Rheumatologen überwiesen werden. Die Wartezeiten betragen meistens Jahre. Obwohl es Studien gibt, die behaupten, erhöhte Werte beim HAQ gehen

## Diskussion

nicht mit einem Auftreten von Knochenerosionen oder veränderte Lebensqualität einher (da Mota L.M. et al., 2012), gibt es andere Studien, die bei einer Verbesserung der Funktionstüchtigkeit eine signifikante Besserung depressiver Symptome, Schmerzen und Knochenerosionen erkennen können (Karpouzas G.A. et al., 2016). Die erhöhten CRP - Werte scheinen mit der Hypothese übereinzustimmen, dass erhöhte Entzündungswerte das Risiko einer Neuroinflammation steigern. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass mentale Erkrankungen bei der brasilianischen Bevölkerung ein großes Problem spielen. Die häufigsten mentalen Erkrankungen sind Angststörungen oder depressive Verstimmungen. Besonders betroffen sind Frauen, die afroamerikanischer Abstammung sind und keinen Universitätsabschluss haben (Nunes M.A. et al., 2016). Dies beschreibt ganz gut das befragte Patientenkollektiv, da das Universitätsklinikum eine öffentliche Einrichtung ist und die Patienten eher aus der Unter / Mittelschicht der brasilianischen Bevölkerung kamen. Im Hinblick auf die medikamentöse Therapie unterschieden sich die beiden Bevölkerungsgruppen signifikant ( $p < 0,001$ ). Deutsche Patienten schienen häufiger mit einer Dreifachkombination aus DMARD, Glukokortikoiden und Biologika behandelt zu werden. Eine weitere Option war der Einsatz von Glukokortikoiden als Monotherapie. Dabei stellt der Einsatz von Prednisolon unter 5 mg kein erhöhtes Risiko für eine frühe Mortalität dar (Movahedi M. et al., 2016). Die brasilianische Gesellschaft für Rheumatologie beschloss 2012 folgendes: Als Mittel der ersten Wahl bei der medikamentösen Therapie einer RA werden DMARD eingesetzt. Zuerst wird meistens Methotrexat verwendet. Bei Nichtansprechen meistens Leflunomid. Glukokortikoide werden über kurze Zeit und in low - dose verabreicht. Bei keiner Besserung der Symptome bzw. Verschlechterung des Krankheitszustandes oder bei Nichtansprechen sollte zeitnah mit der Behandlung von Biologika begonnen werden (da Mota L.M. et al., 2012). In dieser Hinsicht unterscheiden sich die Richtlinien wenig von dem Konsensus der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2012). Beim Blick auf die jährlichen Kosten ist die Therapie einer RA eine finanzielle Belastung für Brasilien. Im Jahr werden durchschnittlich 424 Dollar pro Patient für eine adäquate Therapie ausgegeben. 59 % dieser Kosten verlaufen sich auf Medikamente (Chermont G.C. et al., 2008). Darüber hinaus gibt es noch viele bürokratische Probleme, speziell beim Einsatz von Biologika. Oft muss der Einsatz über mehrere Behörden beantragt werden; danach muss das Medikament vom Krankenhaus bestellt und einsatzfähig sein.

## Diskussion

Bei Engpässen kann es zu einer Unterbrechung der Therapie kommen. Auch müssen die Rahmenbedingungen für den Einsatz von Biologika ausgebaut werden. Bis jetzt gibt es in der Ambulanz der UERJ zwei Tage in der Woche Biologika - Sprechstunde und die Möglichkeiten für die ambulante Gabe der Biologika sind auch begrenzt. Gerade bei Patienten, die nicht auf DMARD ansprechen, sind Biologika das Mittel der Wahl. Eine gute Option ist die Kombination von Biologika und DMARD (Choi M. et al., 2016). Somit kann das Fehlen einer adäquaten Therapie auch zur Entstehung von depressiven Störungen führen (Matcham F. et al., 2016). Bei Patienten mit einer depressiven Störung kann es bei der Einnahmen von Glukokortikoiden zu einer Resistenz gegen Glukokortikoide kommen (Barnes P.J. et al., 2009). Andererseits kann das Vorhandensein einer depressiven Störung auch zu einem eingeschränkten Ansprechen der Therapie führen (Rathbun A.m. et al., 2013).

### Vergleich psychologischer Marker zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten:

Die signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Depressionsscores wurden bereits besprochen. Weitere signifikante Unterschiede fanden sich beim Betrachten der Parameter Stress ( $p < 0,001$ ), psychische Lebensqualität ( $p = 0,002$ ) und Schmerzen ( $p = 0,002$ ). Schmerzen schienen bei brasilianischen Patienten häufiger mit einer RA einherzugehen als bei deutschen Patienten. Dabei können sowohl Schmerzen zum Auslösen depressiver Störungen führen (Tsang A. et al., 2008) als auch depressive Störungen kombiniert mit Angststörungen sensibilisieren und ein verstärktes Schmerzempfinden hervorrufen (Jamshidi A.R. et al., 2016). Dabei scheint es ethno - kulturelle Unterschiede bei Schmerzen zu geben. Eine Hypothese besagt, dass Patienten aus einem mediterranen Kulturkreis Schmerzen deutlicher zur Geltung bringen als Patienten aus Nord - oder Westeuropa (Ide M.R. et al., 2011). Unterschiede hinsichtlich der psychischen Lebensqualität scheinen mit dem gehäuftem Auftreten von depressiven Störungen zu korrelieren. Bei der Unterteilung der brasilianischen Patienten in Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen, gab es, wie erwartet, signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) hinsichtlich aller Parameter. Interessant wurde es bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen: Patienten mit mild depressiven Verstimmungen und Patienten mit schwer depressiven Verstimmungen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,001$ ) hinsichtlich der psychischen Lebensqualität. Die Ergebnisse stimmten mit den

## Diskussion

Ergebnissen der deutschen Patienten überein. Ähnlich scheint es hier durch körperlich Funktionseinschränkung zu depressiven Störungen und dann im Verlauf zur Einschränkung der psychischen Lebensqualität kommen (Matcham F. et al., 2014).

### Korrelation zwischen depressiver Verstimmung und psychologischen Parametern bei Patienten mit depressiven Verstimmungen:

Bei Patienten mit depressiven Verstimmungen, sowohl allgemein als auch speziell bei Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen, bestand eine hohe signifikante ( $p = 0,002$ ) Korrelation zwischen Depression und psychischer Lebensqualität. Wie erwartet, zeigten Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen eine stärkere Korrelation. Die Ergebnisse stimmten mit den Ergebnissen der deutschen Patienten überein. Der einzige Unterschied bestand darin, dass vor allem die psychische Komponente bei den brasilianischen Patienten gegenüber den deutschen Patienten wichtiger war. Erklärt werden könnte dies, wie bereits erwähnt, durch ein gehäuftes Auftreten von psychischen Erkrankungen in der brasilianischen Bevölkerung.

## Zusammenfassung

### 5. Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Untersuchung von Depressivität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

eingereicht von:

Harriet Morf

angefertigt an der Universität Leipzig, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie,  
Abteilung Rheumatologie

betreut von:

Prof. Dr. med. Ch. Baerwald, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Abteilung  
Rheumatologie, Universität Leipzig

PD Dr. med. O. Seifert, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Abteilung  
Rheumatologie, Universität Leipzig

Monat und Jahr der Einreichung

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch - entzündliche Systemerkrankung, die multifaktorielle Ursachen hat. Als einer der häufigste Komorbiditäten treten vor allem depressive Erkrankungen auf. Gerade depressive Erkrankungen können Symptome einer RA verschlechtern und die Lebensqualität beträchtlich beeinflussen. Weiterhin kann es sowohl durch eine RA als auch durch depressive Verstimmungen zu einem Verlust der Erwerbstätigkeit und zur sozialen Isolation kommen. Die Prävalenz von depressiven Störungen ist bei chronischen Erkrankungen besonders hoch. Die genaue Ursache ist noch nicht erklärt. Es gibt aber unterschiedliche Ansätze zu dem Thema. Einige Studien halten soziale Determinanten wie Alter, Geschlecht, sozialer Status und Familie für den auslösenden Faktor. Neuere Studien sind der Ansicht, dass systemische Entzündungsprozesse auch zu einer Entzündung des ZNS führen können und es so zu

## Zusammenfassung

Umbauprozessen und Einwirkung auf die Neurogenese kommen kann. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, eine Assoziation zwischen depressiven Verstimmungen und RA zu betrachten und zu untersuchen. Sie ging der Ansicht nach, dass Entzündungsprozesse - ein bis jetzt eher weniger wichtiger Parameter - für das Auslösen einer Depression eine tragende Rolle spielt. Außerdem sollte gezeigt werden, dass eine Assoziation zwischen depressiven Störungen und RA von multifaktoriellen Ursachen abhängt. Dazu wurden in einer Studie Patienten hinsichtlich psychologischer Parameter (Angst, Stress, Depression, Fatigue, Schmerzen) mit Hilfe von standardisierten Fragebögen (painDETECT, STATE-TRAIT, SF – 36, PSQ 30, MADRS, HDRS, Beck Inventar, FACIT – F) befragt. Verglichen wurden sie mit Osteoarthrose - Patienten. Soziale Parameter wurden im Gespräch bestimmt. Klinische Parameter sowie die medikamentöse Therapie wurden später aus der Krankenakte erhoben. Um einen Vergleich zwischen kulturellen Unterschieden anzustellen, wurden deutsche Patienten mit brasilianischen Patienten hinsichtlich der aufgezählten Parameter verglichen.

Folgenden Fragen wurde nachgegangen:

1. Wie hoch ist die Prävalenz depressiver Störungen bei RA – Patienten und spielen psychologische Parameter bei RA - Patienten für die Entstehung einer depressiven Störung eine Rolle?

Bei unseren Untersuchungen wiesen 22,9 % (39 von 170 Patienten) der befragten deutschen RA – Patienten Zeichen einer depressiven Verstimmung auf. Davon konnten 64,1 % in eine milde, 28,2 % in eine moderate und 7,7 % in eine schwere depressive Verstimmung unterteilt werden. Es unterschieden sich signifikant die RA – Patienten ohne depressiven Verstimmungen von RA – Patienten mit depressiven Verstimmungen ( $p < 0,001$ ) hinsichtlich der Parameter Angst, Stress, Fatigue sowie körperliche und psychischer Lebensqualität. Schmerzen waren bei beiden Gruppen omnipräsent und schienen für die Assoziation zwischen depressiven Störungen und RA eher eine untergeordnete Rolle zu spielen. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit depressiven Verstimmungen unterschieden sich Patienten mit mild depressiven Verstimmungen von Patienten mit schwer depressiven Verstimmungen. Patienten mit schwer depressiven Verstimmungen zeigten mehr Zeichen einer Fatigue und eine verminderte psychische

## Zusammenfassung

Lebensqualität. Sowohl Patienten mit mild depressiven Verstimmungen als auch Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen zeigten eine Korrelation zwischen Angst und Depression ( $p = 0,004$ ) ( $p = 0,016$ ). Generell können sich die einzelnen Faktoren auch untereinander in ihrer Wirkung verstärken.

### 2. Sind soziale Determinanten an der Entstehung depressiver Störungen beteiligt?

Der soziale Status scheint bei deutschen Patienten keine Rolle hinsichtlich der depressiven Störungen zu spielen ( $p = 0,087$ ). Auch bei der Erkrankungsdauer wiesen diese Patienten keine signifikanten Unterschiede auf ( $p = 0,081$ ). Hinsichtlich der Erwerbstätigkeit zeigte sich, dass Nicht - Erwerbstätige höhere Werte bei der Funktionseinschränkung ( $p = 0,006$ ) und Krankheitsaktivität ( $p = 0,018$ ) besaßen.

### 3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen klinischen und laborchemischen Parametern oder der Auswahl der medikamentösen Behandlung und depressiven Störungen?

Patienten mit depressiven Verstimmungen unterschieden sich von Patienten ohne depressive Verstimmungen durch eine höhere Krankheitsaktivität (DAS 28): Bei Patienten mit depressiven Verstimmungen wiesen 25,8 % eine hohe und 45,2 % dagegen eine moderate Krankheitsaktivität auf. Nur 12,9 % waren bereits in Remission. Bei Patienten ohne depressive Symptome waren bereits 43,6 % in Remission und 17,8 % wiesen eine leichte Krankheitsaktivität auf ( $p < 0,001$ ). Weiterhin fielen Patienten mit depressiven Symptomen mit einer ausgeprägten Funktionsbeeinträchtigung (HAQ) ( $p < 0,001$ ) auf. Bei älteren Patienten ( $> 65$  Jahre) korrelierte besonders die Funktionstüchtigkeit ( $p < 0,001$ ) als auch die Krankheitsaktivität ( $p < 0,001$ ) mit depressiven Symptomen. Bei Patienten mit depressiven Verstimmungen zeigten sich erhöhte CRP - Level, die sich signifikant von der Patientengruppe ohne depressive Verstimmungen unterschieden ( $p = 0,001$ ). Auch bestand eine signifikante Korrelation zwischen depressiven Symptomen und CRP - Level ( $p = 0,003$ ). Nur beim Einsatz von Prednisolon zeigten sich Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne depressive Verstimmungen. Mehr Patienten mit depressiven Verstimmungen nahmen Prednisolon ein ( $p = 0,030$ ). Hier zeigten sich, dass vor allem mehr Patienten mit mild depressiven Verstimmungen Prednisolon einnahmen ( $p = 0,045$ ).

## Zusammenfassung

4. Gibt es Unterschiede bei der Prävalenz depressiver Störungen und ihren Faktoren zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten?

Brasilianische RA - Patienten unterschieden sich durch eine höhere Prävalenz von depressiven Störungen ( $p = 0,025$ ). Von den befragten RA – Patienten wiesen 44 % depressive Störungen auf, wobei 52,5 % über milde, 30 % über moderate und 17,5 % über schwere depressive Störungen klagten. Sie äußerten öfter Schmerzen, rund die Hälfte der Patienten erreichte im painDETECT Werte, die für neuropathische Schmerzen (painDETECT > 18 Punkte) sprachen. Die Ergebnisse der psychologischen Parameter stimmten mit den Ergebnissen der deutschen Patienten weitgehend überein. Im Durchschnitt waren brasilianische Patienten eher alleinstehend oder verwitwet ( $p < 0,001$ ) und hatten weniger Kinder als die deutschen Patienten ( $p = 0,029$ ). Bei der medikamentösen Therapie unterschieden sie sich durch weniger Einsatz von Biologika und Prednisolon. Bei klinischen Parametern fielen sie vor allem durch eine erhöhte Funktionsbeeinträchtigung auf ( $p = 0,012$ ). Die vorliegenden Daten zeigen uns mögliche Faktoren, die depressive Störungen bei RA – Patienten auslösen können. Viele Faktoren scheinen bisher ungeklärt, die beim Entstehen einer Depression mitwirken, trotzdem zeigen die Ergebnisse eindeutig, auf welche Parameter (psychische Faktoren, Zivilstatus, Erkrankungsdauer, Krankheitsaktivität, kultureller Unterschiede, Erwerbstätigkeit) bei der Untersuchung von RA - Patienten besonders geachtet werden sollte. In weiteren Studien wäre es möglich, die Hypothese einer Neuroinflammation durch Erhebung weiterer Entzündungsmarker wie Zytokine zu bekräftigen. Interessant wäre auch die Frage nach der Entwicklung chronischer Erkrankungen als Folge einer Neuroinflammation, da somit die frühzeitigere Behandlung einer depressiven Verstimmung den Krankheitsverlauf verändern könnte. Bei der Behandlung von RA - Patienten sollte vor allem versucht werden, die Erwerbstätigkeit als protektiven Faktor des Auslösens einer Depression zu erhalten. Weiterhin sollte besonders in der Frühphase der Erkrankung auf depressive Verstimmungen geachtet werden. Hinsichtlich der untersuchten Faktoren muss beachtet werden, dass die Ergebnisse dieser Arbeit nicht adjustiert wurden. Signifikante Ergebnisse sollten in einer unabhängigen, prospektiven Studie nochmals untersucht und geprüft werden.

### 6. Literaturverzeichnis

Affleck, G.; Urrows, S.; Tennen, H.; Higgins, P.; Pav, D.; Aloisi, R. (1997): A dual pathway model of daily stressor effects on rheumatoid arthritis. In: *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 19 (2), S. 161–170.

Alamanos, Yannis; Voulgari, Paraskevi V.; Drosos, Alexandros A. (2006): Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. In: *Seminars in arthritis and rheumatism* 36 (3), S. 182–188. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.006.

Aletaha, Daniel; Neogi, Tuhina; Silman, Alan J.; Funovits, Julia; Felson, David T.; Bingham, Clifton O. et al. (2010): 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. In: *Arthritis and rheumatism* 62 (9), S. 2569–2581. DOI: 10.1002/art.27584.

Aletaha, Daniel; Smolen, Josef S. (2002): Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. In: *The Journal of rheumatology* 29 (8), S. 1631–1638.

Altman, R.; Alarcón, G.; Appelrouth, D.; Bloch, D.; Borenstein, D.; Brandt, K. et al. (1990): The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. In: *Arthritis and rheumatism* 33 (11), S. 1601–1610.

Amris, Kirstine; Jespersen, Anders; Bliddal, Henning (2010): Self-reported somatosensory symptoms of neuropathic pain in fibromyalgia and chronic widespread pain correlate with tender point count and pressure-pain thresholds. In: *Pain* 151 (3), S. 664–669. DOI: 10.1016/j.pain.2010.08.023.

Andersson, N. W.; Gustafsson, L. N.; Okkels, N.; Taha, F.; Cole, S. W.; Munk-Jørgensen, P.; Goodwin, R. D. (2015): Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study. In: *Psychological medicine* 45 (16), S. 3559–3569. DOI: 10.1017/S0033291715001488.

Ang, Dennis C.; Choi, Hyon; Kroenke, Kurt; Wolfe, Frederick (2005): Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. In: *The*

## Literaturverzeichnis

Journal of rheumatology 32 (6), S. 1013–1019.

Apple, Deana M.; Fonseca, Rene Solano; Kokovay, Erzsebet (2016): The role of adult neurogenesis in psychiatric and cognitive disorders. In: Brain research. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.01.023.

Aviña-Zubieta, J. Antonio; Choi, Hyon K.; Sadatsafavi, Mohsen; Etminan, Mahyar; Esdaile, John M.; Lacaille, Diane (2008): Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. In: Arthritis and rheumatism 59 (12), S. 1690–1697. DOI: 10.1002/art.24092.

Bacconnier, Ludovic; Rincheval, Nathalie; Flipo, René-Marc; Goupille, Philippe; Daures, Jean-Pierre; Boulenger, Jean-Philippe; Combe, Bernard (2015): Psychological distress over time in early rheumatoid arthritis: results from a longitudinal study in an early arthritis cohort. In: Rheumatology (Oxford, England) 54 (3), S. 520–527. DOI: 10.1093/rheumatology/keu371.

Barnes, Peter J.; Adcock, Ian M. (2009): Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. In: Lancet (London, England) 373 (9678), S. 1905–1917. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60326-3.

Baron, Ralf; Tölle, Thomas R.; Gockel, Ulrich; Brosz, Mathias; Freynhagen, Rainer (2009): A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. In: Pain 146 (1-2), S. 34–40. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.001.

Bauer, Michael; Haag, Sara Maria (2009): Neurobiologie und Therapie depressiver Erkrankungen. 2. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl (Uni-Med Science).

Beck, A. T.; Steer, R. A.; Ball, R.; Ranieri, W. (1996): Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. In: Journal of personality assessment 67 (3), S. 588–597. DOI: 10.1207/s15327752jpa6703\_13.

Beck, Aaron T.; Steer, Robert A.; Brown, Gregory K.: Beck Depression Inventory - 2nd Edition. Hg. v. the Psychological Corporation.

Bertin, Philippe; Fagnani, Francis; Duburcq, Anne; Woronoff, Anne-Sophie; Chauvin, Pierre; Cukierman, Gabrielle et al. (2016): Impact of rheumatoid arthritis on career

## Literaturverzeichnis

progression, productivity, and employability: The PRET Study. In: Joint, bone, spine : revue du rhumatisme 83 (1), S. 47–52. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.05.001.

Blazer, D.; Burchett, B.; Service, C.; George, L. K. (1991): The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. In: Journal of gerontology 46 (6), S. M210-5.

Boonen, Annelies; Severens, Johan L. (2011): The burden of illness of rheumatoid arthritis. In: Clinical rheumatology 30 Suppl 1, S. S3-8. DOI: 10.1007/s10067-010-1634-9.

Bordon Yegros, Maria Isabel: Depression en pacientes con enfermedad cronica de artritis reumatoidea. Depression in patients with chronic arthritis reumatoidea. Hg. v. CDID "Centro de Documentación. Investigación y Difusión de la Carrera de Psicología". Universidad Católica "Ntra. Sra. De la Asunción", Asuncion, Paraguay. Asuncion (E-ISSN2220-9026). Online verfügbar unter <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/eureka/v9n1/a09.pdf>.

Boyden, Sean D.; Hossain, Imtiyaz N.; Wohlfahrt, Alyssa; Lee, Yvonne C. (2016): Non-inflammatory Causes of Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. In: Current rheumatology reports 18 (6), S. 30. DOI: 10.1007/s11926-016-0581-0.

Brähler, Elmar (2010): Placebokontrollierte multizentrische Doppelblindstudie bei Erwachsenen mit Methylphenidat retard bei tumorbedingter Fatigue (EMF-Studie). Unter Mitarbeit von Susanne Kuhnt und Sylke Claus.

Brooks, Peter M. (2006): The burden of musculoskeletal disease--a global perspective. In: Clinical rheumatology 25 (6), S. 778–781. DOI: 10.1007/s10067-006-0240-3.

Brown, E. Sherwood; Vera, Elizabeth; Frol, Alan B.; Woolston, Dixie J.; Johnson, Brandy (2007): Effects of chronic prednisone therapy on mood and memory. In: Journal of affective disorders 99 (1-3), S. 279–283. DOI: 10.1016/j.jad.2006.09.004.

Brown, Leslie H.; Strauman, Timothy; Barrantes-Vidal, Neus; Silvia, Paul J.; Kwapil, Thomas R. (2011): An experience-sampling study of depressive symptoms and their social context. In: The Journal of nervous and mental disease 199 (6), S. 403–409. DOI: 10.1097/NMD.0b013e31821cd24b.

Bruce, Bonnie; Fries, James F. (2003): The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. In: Health and quality of life outcomes 1, S. 20. DOI:

## Literaturverzeichnis

10.1186/1477-7525-1-20.

Burton, Wayne; Morrison, Alan; Maclean, Ross; Ruderman, Eric (2006): Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis. In: *Occupational medicine (Oxford, England)* 56 (1), S. 18–27. DOI: 10.1093/occmed/kqi171.

Cabrera-Marroquín, Ricardo; Contreras-Yáñez, Irazú; Alcocer-Castillejos, Natasha; Pascual-Ramos, Virginia (2014): Major depressive episodes are associated with poor concordance with therapy in rheumatoid arthritis patients: the impact on disease outcomes. In: *Clinical and experimental rheumatology* 32 (6), S. 904–913.

Chandran, Vinod; Bhella, Sita; Schentag, Catherine; Gladman, Dafna D. (2007): Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. In: *Annals of the rheumatic diseases* 66 (7), S. 936–939. DOI: 10.1136/ard.2006.065763.

Chaparro Del Moral, Rafael; Rillo, Oscar Luis; Casalla, Luciana; Morón, Carolina Bru; Citera, Gustavo; Cocco, José A Maldonado et al. (2012): Work productivity in rheumatoid arthritis: relationship with clinical and radiological features. In: *Arthritis* 2012, S. 137635. DOI: 10.1155/2012/137635.

Chaudhury, Dipesh; Liu, He; Han, Ming-Hu (2015): Neuronal correlates of depression. In: *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 72 (24), S. 4825–4848. DOI: 10.1007/s00018-015-2044-6.

Chen, Zhihong; Trapp, Bruce D. (2016): Microglia and neuroprotection. In: *Journal of neurochemistry* 136 Suppl 1, S. 10–17. DOI: 10.1111/jnc.13062.

Chermont, G. C.; Kowalski, S. C.; Ciconelli, R. M.; Ferraz, M. B. (2008): Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. In: *Clinical and experimental rheumatology* 26 (1), S. 24–31.

Chesnokova, Vera; Pechnick, Robert N.; Wawrowsky, Kolja (2016): Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior. In: *Brain, behavior, and immunity*. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.01.017.

Choi, Miyoung; Hyun, Min Kyung; Choi, Seongmi; Tchoe, Ha Jin; Lee, Sung Yeon; Son, Kyeong Min et al. (2016): Comparative efficacy of biological agents in methotrexate-

## Literaturverzeichnis

refractory rheumatoid arthritis patients: a Bayesian mixed treatment comparison. In: The Korean journal of internal medicine. DOI: 10.3904/kjim.2015.135.

Cohen, Sheldon; Janicki-Deverts, Denise; Miller, Gregory E. (2007): Psychological stress and disease. In: JAMA 298 (14), S. 1685–1687. DOI: 10.1001/jama.298.14.1685.

Cooles, Faye A H; Isaacs, John D. (2011): Pathophysiology of rheumatoid arthritis. In: Current opinion in rheumatology 23 (3), S. 233–240. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834518a3.

Cope, Andrew P. (2008): T cells in rheumatoid arthritis. In: Arthritis research & therapy 10 Suppl 1, S. S1. DOI: 10.1186/ar2412.

Gossec Laure, Dougados Maxime, Dixon William (2015): Patient-reported outcomes as end points in clinical trials in rheumatoid arthritis. In: RMD open Rheumatic & Muskuloskeletal Diseases 1(1), S. 1-6. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000019.

Cotrena, Charles; Branco, Laura Damiani; Kochhann, Renata; Shansis, Flávio Milman; Fonseca, Rochele Paz (2016): Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent profile analysis. In: Psychiatry research 241, S. 289–296. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.04.102.

Coty, Mary-Beth; Salt, Elizabeth G.; Myers, John A.; Abusalem, Said K. (2015): Factors affecting well-being in adults recently diagnosed with rheumatoid arthritis. In: Journal of health psychology. DOI: 10.1177/1359105315604887.

Covic, Tanya; Cumming, Steven R.; Pallant, Julie F.; Manolios, Nick; Emery, Paul; Conaghan, Philip G.; Tennant, Alan (2012): Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS). In: BMC psychiatry 12, S. 6. DOI: 10.1186/1471-244X-12-6.

Creed, F. (1990): Psychological disorders in rheumatoid arthritis: a growing consensus? In: Annals of the rheumatic diseases 49 (10), S. 808–812.

da Mota, Licia Maria Henrique; Cruz, Boris Afonso; Brenol, Claiton Viegas; Pereira, Ivanio Alves; Rezende-Fronza, Lucila Stange; Bertolo, Manoel Barros et al. (2012): 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. In:

## Literaturverzeichnis

Revista brasileira de reumatologia 52 (2), S. 152–174.

da Mota, Licia Maria Henrique; Dos Santos Neto, Leopoldo Luiz; Oliveira, Ana Cristina V; Pereira, Ivânio Alves; Burlingame, Rufus W.; Ménard, Henri A.; Laurindo, Ieda Maria Magalhães (2012): Baseline HAQ and SF-36 questionnaire scores cannot predict clinical remission, radiographic progression or the need for biological therapy in a three-year prospective study of a Brazilian early rheumatoid arthritis cohort. In: *Rheumatology international* 32 (12), S. 3937–3943. DOI: 10.1007/s00296-011-2261-8.

Dantzer, Robert (2004): Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. In: *European journal of pharmacology* 500 (1-3), S. 399–411. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.07.040.

Dantzer, Robert (2012): Depression and inflammation: an intricate relationship. In: *Biological psychiatry* 71 (1), S. 4–5. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.10.025.

Dantzer, Robert; O'Connor, Jason C.; Freund, Gregory G.; Johnson, Rodney W.; Kelley, Keith W. (2008): From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. In: *Nature reviews. Neuroscience* 9 (1), S. 46–56. DOI: 10.1038/nrn2297.

de Campos, Otávio Augusto Martins; Nazário, Nazaré Otilia; de Magalhães Souza Fialho, Sônia Cristina; Fialho, Guilherme Loureiro; de Oliveira, Fernando José Savóia; de Castro, Gláucio Ricardo Werner; Pereira, Ivânio Alves (2016): Assessment of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis using the SCORE risk index. In: *Revista brasileira de reumatologia* 56 (2), S. 138–144. DOI: 10.1016/j.rbre.2015.09.005.

de Kloet, E Ron; Joëls, Marian; Holsboer, Florian (2005): Stress and the brain: from adaptation to disease. In: *Nature reviews. Neuroscience* 6 (6), S. 463–475. DOI: 10.1038/nrn1683.

Demuyser, Thomas; Bentea, Eduard; Deneyer, Lauren; Albertini, Giulia; Massie, Ann; Smolders, Ilse (2016): Disruption of the HPA-axis through corticosterone-release pellets induces robust depressive-like behavior and reduced BDNF levels in mice. In: *Neuroscience letters*. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.05.026.

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie: Was ist eine rheumatoide Arthritis? Online verfügbar unter <http://dgrh.de/rheumatoidearthritis.html>.

## Literaturverzeichnis

Dickens, Chris; Jackson, Judy; Tomenson, Barbara; Hay, Elaine; Creed, Francis (2003): Association of depression and rheumatoid arthritis. In: *Psychosomatics* 44 (3), S. 209–215.

DiMatteo, M. R.; Lepper, H. S.; Croghan, T. W. (2000): Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. In: *Archives of internal medicine* 160 (14), S. 2101–2107.

Dougados, Maxime; Soubrier, Martin; Antunez, Anna; Balint, Peter; Balsa, Alejandro; Buch, Maya H. et al. (2014): Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). In: *Annals of the rheumatic diseases* 73 (1), S. 62–68. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.

Duman, Ronald S.; Monteggia, Lisa M. (2006): A neurotrophic model for stress-related mood disorders. In: *Biological psychiatry* 59 (12), S. 1116–1127. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013.

Ellert, U.; Kurth, B.-M. (2004): Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. In: *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 47 (11), S. 1027–1032. DOI: 10.1007/s00103-004-0933-1.

El-Mansoury, Tarek M.; Taal, Erik; Abdel-Nasser, Ahmed M.; Riemsma, Robert P.; Mahfouz, Refaat; Mahmoud, Jehan A. et al. (2008): Loneliness among women with rheumatoid arthritis: a cross-cultural study in the Netherlands and Egypt. In: *Clinical rheumatology* 27 (9), S. 1109–1118. DOI: 10.1007/s10067-008-0876-2.

Fachbereich I Psychologie (Hg.) (Hg.) (2002): Das deutschsprachige State-Trait Angst Inventar. Universität Trier. Online verfügbar unter <http://jan.seifseit.de/skripte/original/Das%20deutschsprachige%20State-Trait%20Angst%20Inventar.pdf>.

Faro, André (2015): Análise fatorial confirmatória das três versões da Perceived Stress Scale (PSS): um estudo populacional. In: *Psicol. Reflex. Crit.* 28 (1), S. 21–30. DOI: 10.1590/1678-7153.201528103.

Fliege, Herbert; Rose, Matthias; Arck, Petra; Walter, Otto B.; Kocalevent, Rueya-Daniela; Weber, Cora; Klapp, Burghard F. (2005): The Perceived Stress Questionnaire (PSQ)

## Literaturverzeichnis

reconsidered: validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. In: *Psychosomatic medicine* 67 (1), S. 78–88. DOI: 10.1097/01.psy.0000151491.80178.78.

Freyenhagen, Rainer; Baron, Ralf; Gockel, Ulrich; Tölle, Thomas R. (2006): painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. In: *Current medical research and opinion* 22 (10), S. 1911–1920. DOI: 10.1185/030079906X132488.

Gåfväls, C.; Hägerström, M.; Nordmark, B.; Wändell, P. E. (2012): Psychosocial problems among newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. In: *Clinical rheumatology* 31 (3), S. 521–529. DOI: 10.1007/s10067-011-1894-z.

Gimeno, D.; Kivimäki, M.; Brunner, E. J.; Elovainio, M.; Vogli, R. de; Steptoe, A. et al. (2009): Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. In: *Psychological medicine* 39 (3), S. 413–423. DOI: 10.1017/S0033291708003723.

Goodson, Nicola J.; Solomon, Daniel H. (2006): The cardiovascular manifestations of rheumatic diseases. In: *Current opinion in rheumatology* 18 (2), S. 135–140. DOI: 10.1097/01.bor.0000209424.77151.66.

Gregersen, P. K.; Silver, J.; Winchester, R. J. (1987): The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and rheumatism* 30 (11), S. 1205–1213.

Hamilton, M. (1960): A rating scale for depression. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23, S. 56–62.

Hashimoto, Kenji (2015): Inflammatory biomarkers as differential predictors of antidepressant response. In: *International journal of molecular sciences* 16 (4), S. 7796–7801. DOI: 10.3390/ijms16047796.

Heidari, Behzad (2011): Rheumatoid Arthritis: Early diagnosis and treatment outcomes. In: *Caspian journal of internal medicine* 2 (1), S. 161–170.

Hense, S.; Luque Ramos, A.; Callhoff, J.; Albrecht, K.; Zink, A.; Hoffmann, F. (2016): Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten.

## Literaturverzeichnis

Regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie. In: Zeitschrift für Rheumatologie. DOI: 10.1007/s00393-016-0088-0.

Hensvold, Aase Haj; Frisell, Thomas; Magnusson, Patrik K E; Holmdahl, Rikard; Askling, Johan; Catrina, Anca Irinel (2016): How well do ACPA discriminate and predict RA in the general population: a study based on 12 590 population-representative Swedish twins. In: Annals of the rheumatic diseases. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208980.

Hernández-Hernández, María Vanesa; Díaz-González, Federico (2016): Role of physical activity in the management and assessment of rheumatoid arthritis patients. In: Reumatologia clinica. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.04.003.

Herold, Gerd und seine Mitarbeiter (2015): Innere Medizin 2015. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.

Hettenkofer, Hans-Jürgen; Schneider, Matthias; Braun, Jürgen; Acar, Hasan (2015): Rheumatologie. Diagnostik-Klinik-Therapie // Diagnostik - Klinik - Therapie. 6. vollständig überarbeitete Auflage // 6. vollst, überarb. Aufl. 1 Band. Stuttgart-New York: Thieme.

Hewlett, Sarah; Dures, Emma; Almeida, Celia (2011): Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFF MDQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFF NRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). In: Arthritis care & research 63 Suppl 11, S. S263-86. DOI: 10.1002/acr.20579.

Hinz, Andreas; Brähler, Elmar; Schwarz, Reinhold; Schumacher, Jörg; Stirn, Aglaja (2005): Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Wie sinnvoll ist die Zusammenfassung von Einzelskalen zu Gesamtscores? In: Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie 55 (3-4), S. 221–228. DOI: 10.1055/s-2004-

## Literaturverzeichnis

834630.

Hinz, Andreas; Fleischer, Michael; Brähler, Elmar; Wirtz, Hubert; Bosse-Henck, Andrea (2011): Fatigue in patients with sarcoidosis, compared with the general population. In: *General hospital psychiatry* 33 (5), S. 462–468. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2011.05.009.

Howren, M. Bryant; Lamkin, Donald M.; Suls, Jerry (2009): Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. In: *Psychosomatic medicine* 71 (2), S. 171–186. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b.

Ide, Maiza Ritomy; Gonzalez-Gay, Miguel A.; Yano, Kelly Cristina; Imai, Marcelo Jun; de Andrade, Mario Chueire; Llorca, Javier (2011): Functional capacity in rheumatoid arthritis patients: comparison between Spanish and Brazilian sample. In: *Rheumatology international* 31 (2), S. 221–226. DOI: 10.1007/s00296-009-1282-z.

Innala, Lena; Berglin, Ewa; Möller, Bozena; Ljung, Lotta; Smedby, Torgny; Södergren, Anna et al. (2014): Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. In: *Arthritis research & therapy* 16 (2), S. R94. DOI: 10.1186/ar4540.

Jamshidi, Ahmad-Reza; Banihashemi, Arash Tehrani; Paragomi, Pedram; Hasanzadeh, Maryam; Barghamdi, Mozhgan; Ghoroghi, Shima (2016): Anxiety and depression in rheumatoid arthritis: an epidemiologic survey and investigation of clinical correlates in Iranian population. In: *Rheumatology international*. DOI: 10.1007/s00296-016-3493-4.

Joaquim, Andrei F.; Appenzeller, Simone (2015): Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. In: *Autoimmunity reviews* 14 (12), S. 1116–1122. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.015.

Johnson, Craig I.; Argyle, David J.; Clements, Dylan N. (2016): In vitro models for the study of osteoarthritis. In: *Veterinary journal (London, England : 1997)* 209, S. 40–49. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.07.011.

Kajiyama, Yu; Iijima, Yoshimi; Chiba, Shuichi; Furuta, Miyako; Ninomiya, Midori; Izumi, Aiko et al. (2010): Prednisolone causes anxiety- and depression-like behaviors and altered expression of apoptotic genes in mice hippocampus. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 34 (1), S. 159–165. DOI:

## Literaturverzeichnis

10.1016/j.pnpbp.2009.10.018.

Karpouzas, George A.; Draper, Taylor; Moran, Rosalinda; Hernandez, Elizabeth; Nicassio, Perry; Weisman, Michael H.; Ormseth, Sarah (2016): Trends in functional disability and determinants of clinically meaningful change over time in Hispanics with Rheumatoid arthritis in the United States. In: *Arthritis care & research*. DOI: 10.1002/acr.22924.

Katz, P.; Morris, A. (2007): Time use patterns among women with rheumatoid arthritis: association with functional limitations and psychological status. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 46 (3), S. 490–495. DOI: 10.1093/rheumatology/kel299.

Katz, P. P.; Yelin, E. H. (1993): Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. In: *The Journal of rheumatology* 20 (5), S. 790–796.

Kay, Jonathan; Upchurch, Katherine S. (2012): ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 51 Suppl 6, S. vi5-9. DOI: 10.1093/rheumatology/kes279.

Kekow, Joern; Moots, Robert; Khandker, Rezaul; Melin, Jeffrey; Freundlich, Bruce; Singh, Amitabh (2011): Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 50 (2), S. 401–409. DOI: 10.1093/rheumatology/keq327.

Kelly, Clive A.; Saravanan, Vadivelu; Nisar, Mohamed; Arthanari, Subha; Woodhead, Felix A.; Price-Forbes, Alec N. et al. (2014): Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 53 (9), S. 1676–1682. DOI: 10.1093/rheumatology/keu165.

Kempermann, Gerd; Kronenberg, Golo (2003): Depressed new neurons--adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. In: *Biological psychiatry* 54 (5), S. 499–503.

Kievit, Wietske; Fransen, Jaap; Adang, Eddy M M; den Broeder, Alfons A; Bernelot Moens, Hein J; Visser, Henk et al. (2011): Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 50 (1), S. 196–203. DOI:

## Literaturverzeichnis

10.1093/rheumatology/keq325.

Köhler, Stephan; Cierpinsky, Katharina; Kronenberg, Golo; Adli, Mazda (2016): The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 30 (1), S. 13–22. DOI: 10.1177/0269881115609072.

Kojima, Masayo; Kojima, Toshihisa; Suzuki, Sadao; Oguchi, Takeshi; Oba, Michinari; Tsuchiya, Hiroki et al. (2009): Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and rheumatism* 61 (8), S. 1018–1024. DOI: 10.1002/art.24647.

Krams, Thomas; Ruysen-Witrand, Adeline; Nigon, Delphine; Degboe, Yannick; Tobon, Gabriel; Fautrel, Bruno et al. (2016): Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. In: *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.09.010.

Krause, Megan L.; Crowson, Cynthia S.; Bongartz, Tim; Matteson, Eric L.; Michet, Clement J.; Mason, Thomas G. et al. (2015): Determinants of Disability in Rheumatoid Arthritis: A Community-Based Cohort Study. In: *The open rheumatology journal* 9, S. 88–93. DOI: 10.2174/1874312901409010088.

Kronisch, Caroline; McLernon, David J.; Dale, James; Paterson, Caron; Ralston, Stuart H.; Reid, David M. et al. (2016): Predicting functional disability: One year results from the Scottish Early Rheumatoid Arthritis Inception Cohort. In: *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. DOI: 10.1002/art.39627.

Kühner, C.; Bürger, C.; Keller, F.; Hautzinger, M. (2007): Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. In: *Der Nervenarzt* 78 (6), S. 651–656. DOI: 10.1007/s00115-006-2098-7.

Kuipers, Jens; Zeidler, Henning; Köhler, Lars (2015 // 2006): *Medial Rheumatologie. Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen. Mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage // 1. Aufl.* Friedrichshafen: Wiskom.

Larsen, A. (1975): A radiological method for grading the severity of rheumatoid arthritis. In: *Scandinavian journal of rheumatology* 4 (4), S. 225–233.

## Literaturverzeichnis

- Larsen, A. (1995): How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. In: *The Journal of rheumatology* 22 (10), S. 1974–1975.
- Larsen, A.; Dale, K.; Eek, M. (1977): Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. In: *Acta radiologica: diagnosis* 18 (4), S. 481–491.
- Laux, L.; Glanzmann P; Schaffner P; Spielberger C.D. (1981): *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung.* Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Lenzinck, Marie-Louise B.; Burdorf, Alex; Boonen, Annelies; Gignac, Monique A.; Hazes, Johanna M W; Luime, Jolanda J. (2013): Consequences of inflammatory arthritis for workplace productivity loss and sick leave: a systematic review. In: *Annals of the rheumatic diseases* 72 (4), S. 493–505. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201998.
- Levenstein, S.; Prantera, C.; Varvo, V.; Scribano, M. L.; Berto, E.; Luzi, C.; Andreoli, A. (1993): Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. In: *Journal of psychosomatic research* 37 (1), S. 19–32.
- Li, Jian-Jun; Fang, Chun-Hong (2004): C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. In: *Medical hypotheses* 62 (4), S. 499–506. DOI: 10.1016/j.mehy.2003.12.014.
- Lin, Jin-Mann S.; Brimmer, Dana J.; Maloney, Elizabeth M.; Nyarko, Ernestina; Belue, Rhonda; Reeves, William C. (2009): Further validation of the Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample. In: *Population health metrics* 7, S. 18. DOI: 10.1186/1478-7954-7-18.
- Lin, Miao-Chiu; Guo, How-Ran; Lu, Ming-Chi; Livneh, Hanoch; Lai, Ning-Sheng; Tsai, Tzung-Yi (2015): Increased risk of depression in patients with rheumatoid arthritis: a seven-year population-based cohort study. In: *Clinics (São Paulo, Brazil)* 70 (2), S. 91–96. DOI: 10.6061/clinics/2015(02)04.
- Lok, Eugenia Yung Ching; Mok, Chi Chiu; Cheng, Chi Wai; Cheung, Eric Fuk Chi (2010): Prevalence and determinants of psychiatric disorders in patients with rheumatoid arthritis. In: *Psychosomatics* 51 (4), S. 338-338.e8. DOI: 10.1176/appi.psy.51.4.338.

## Literaturverzeichnis

Löwe, Bernd; Willand, Levke; Eich, Wolfgang; Zipfel, Stephan; Ho, Anthony D.; Herzog, Wolfgang; Fiehn, Christoph (2004): Psychiatric comorbidity and work disability in patients with inflammatory rheumatic diseases. In: *Psychosomatic medicine* 66 (3), S. 395–402.

Madry, Henning; Luyten, Frank P.; Facchini, Andrea (2012): Biological aspects of early osteoarthritis. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 20 (3), S. 407–422. DOI: 10.1007/s00167-011-1705-8.

Maes, M. (1995): Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 19 (1), S. 11–38.

Maes, M.; Smith, R.; Scharpe, S. (1995): The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. In: *Psychoneuroendocrinology* 20 (2), S. 111–116.

Maes, Michael (2008): The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. In: *Neuro endocrinology letters* 29 (3), S. 287–291.

Malysheva, O; Pierer, M; Wagner, U; Wahle, M; Wagner, U; Baerwald, C G (2008); Association between b2 adrenergic receptor polymorphisms and rheumatoid arthritis in conjunction with human leukocyte antigen (HLA)-DRB1 shared epitope. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 67, S. 1759–1764. DOI:10.1136/ard.2007.083782

Margaretten, Mary; Julian, Laura; Katz, Patricia; Yelin, Edward (2011): Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. In: *International journal of clinical rheumatology* 6 (6), S. 617–623. DOI: 10.2217/IJR.11.6.

Matcham, Faith; Norton, Sam; Scott, David L.; Steer, Sophia; Hotopf, Matthew (2016): Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 55 (2), S. 268–278. DOI: 10.1093/rheumatology/kev306.

Matcham, Faith; Scott, Ian C.; Rayner, Lauren; Hotopf, Matthew; Kingsley, Gabrielle H.; Norton, Sam et al. (2014): The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. In: *Seminars in arthritis and rheumatism* 44 (2), S. 123–130. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.001.

## Literaturverzeichnis

- McEwen, B. S. (1999): Stress and the aging hippocampus. In: *Frontiers in neuroendocrinology* 20 (1), S. 49–70. DOI: 10.1006/frne.1998.0173.
- McEwen, B. S. (2000): Effects of adverse experiences for brain structure and function. In: *Biological psychiatry* 48 (8), S. 721–731.
- McGinn, M. Adrienne; Pahng, Amanda R. (2016): Pathophysiology of Affective Disorders: Functional Interaction of Stress Hormones and Hippocampal Excitation. In: *Journal of neurophysiology*, S. jn.01065.2015. DOI: 10.1152/jn.01065.2015.
- McHorney, C. A.; Ware, J. E.; Lu, J. F.; Sherbourne, C. D. (1994): The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. In: *Medical care* 32 (1), S. 40–66. McHorney, C. A.; Ware, J. E.; Raczek, A. E. (1993): The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. In: *Medical care* 31 (3), S. 247–263.
- McInnes, Iain B.; Schett, Georg (2011): The pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: *The New England journal of medicine* 365 (23), S. 2205–2219. DOI: 10.1056/NEJMra1004965.
- Mella, Lucas Francisco Botequio; Bértolo, Manoel Barros; Dalgalarrodo, Paulo (2010): Depressive symptoms in rheumatoid arthritis. In: *Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)* 32 (3), S. 257–263.
- Miller, Andrew H.; Maletic, Vladimir; Raison, Charles L. (2009): Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. In: *Biological psychiatry* 65 (9), S. 732–741. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029.
- Miret, Marta; Ayuso-Mateos, José Luis; Sanchez-Moreno, Jose; Vieta, Eduard (2013): Depressive disorders and suicide: Epidemiology, risk factors, and burden. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 37 (10 Pt 1), S. 2372–2374. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.008.
- Miyadera, Hiroko; Tokunaga, Katsushi (2015): Associations of human leukocyte antigens with autoimmune diseases: challenges in identifying the mechanism. In: *Journal of human genetics* 60 (11), S. 697–702. DOI: 10.1038/jhg.2015.100.
- Möller, Hans-Jürgen; Laux, Gerd; Kapfhammer, Hans-Peter (2011): *Psychiatrie*,

## Literaturverzeichnis

Psychosomatik, Psychotherapie. Band 1: Allgemeine Psychiatrie Band 2: Spezielle Psychiatrie. 4. erweiterte und vollständig neu bearbeitete Auflage. 2 Bände. Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1).

Möller, H-J; Schnitker, J. (2007): Einsatz einer modifizierten MADRS bei depressiven Patienten in einer prospektiven Kohortenstudie. In: *Der Nervenarzt* 78 (6), S. 685–690. DOI: 10.1007/s00115-007-2278-0.

Morfeld, Matthias; Kirchberger, Inge 1966; Bullinger, Monika 1954 (2011): Fragebogen zum Gesundheitszustand: SF-36. Dt.-Version des Short-Form-36 Health Survey. 2., erg. u. überarb. Aufl. Göttingen [u.a.]: Hogrefe. Morris, Alanna Amyre; Zhao, Liping; Ahmed, Yusuf; Stoyanova, Neli; Staercke, Christine de; Hooper, William Craig et al. (2011): Association between depression and inflammation--differences by race and sex: the META-Health study. In: *Psychosomatic medicine* 73 (6), S. 462–468. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318222379c.

Moussavi, Saba; Chatterji, Somnath; Verdes, Emese; Tandon, Ajay; Patel, Vikram; Ustun, Bedirhan (2007): Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. In: *Lancet (London, England)* 370 (9590), S. 851–858. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9.

Movahedi, Mohammad; Costello, Ruth; Lunt, Mark; Pye, Stephen Richard; Sergeant, Jamie Christopher; Dixon, William Gregory (2016): Oral glucocorticoid therapy and all-cause and cause-specific mortality in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. In: *European journal of epidemiology*. DOI: 10.1007/s10654-016-0167-1.

Müller, Norbert (2013): The role of anti-inflammatory treatment in psychiatric disorders. In: *Psychiatria Danubina* 25 (3), S. 292–298.

Mushtaq, Raheel; Shoib, Sheikh; Shah, Tabindah; Mushtaq, Sahil (2014): Relationship between loneliness, psychiatric disorders and physical health ? A review on the psychological aspects of loneliness. In: *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 8 (9), S. WE01-4. DOI: 10.7860/JCDR/2014/10077.4828.

Nemes, Bogdan; Cozman, Doina (2016): The relevance of personality assessment in estimating the risk of onset and the outcome of major depressive disorder. In: *Clujul medical (1957)* 89 (2), S. 212–215. DOI: 10.15386/cjmed-563.

## Literaturverzeichnis

Newman, S.; Mulligan, K. (2000): The psychology of rheumatic diseases. In: Baillière's best practice & research. Clinical rheumatology 14 (4), S. 773–786. DOI: 10.1053/berh.2000.0112.

Norheim, Katrine B.; Jonsson, Grete; Omdal, Roald (2011): Biological mechanisms of chronic fatigue. In: Rheumatology (Oxford, England) 50 (6), S. 1009–1018. DOI: 10.1093/rheumatology/keq454.

Nunes, Maria A.; Pinheiro, Andréa P.; Bessel, Marina; Brunoni, André R.; Kemp, Andrew H.; Benseñor, Isabela M. et al. (2016): Common mental disorders and sociodemographic characteristics: baseline findings of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). In: Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999) 38 (2), S. 91–97. DOI: 10.1590/1516-4446-2015-1714.

Nutt, David J. (2008): Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. In: The Journal of clinical psychiatry 69 Suppl E1, S. 4–7.

Overman, Cécile L.; Jurgens, Maud S.; Bossema, Ercolie R.; Jacobs, Johannes W G; Bijlsma, Johannes W J; Geenen, Rinie (2014): Change of psychological distress and physical disability in patients with rheumatoid arthritis over the last two decades. In: Arthritis care & research 66 (5), S. 671–678. DOI: 10.1002/acr.22211.

Pais Ribeiro, J.; Marques, T. (2009): A Avaliacao do stresse,: A proposito de um estudo de adaptacao da escala de percepcao de stress. Universidade do Porto, Portugal (Psicologia, Saude & Doenca). Online verfügbar unter [https://sigarra.up.pt/fadeup/pt/pub\\_geral.show\\_file?pi\\_gdoc\\_id=557342](https://sigarra.up.pt/fadeup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=557342).

Paloş, Ramona; Vişcu, Loredana (2014): Anxiety, automatic negative thoughts, and unconditional self-acceptance in rheumatoid arthritis: a preliminary study. In: ISRN rheumatology 2014, S. 317259. DOI: 10.1155/2014/317259.

Pandya, Jayesh M.; Lundell, Anna-Carin; Hallström, Magnus; Andersson, Kerstin; Nordström, Inger; Rudin, Anna (2016): Circulating T helper and T regulatory subsets in untreated early rheumatoid arthritis and healthy control subjects. In: Journal of leukocyte biology. DOI: 10.1189/jlb.5A0116-025R.

Parker, J. C.; Smarr, K. L.; Buckelew, S. P.; Stucky-Ropp, R. C.; Hewett, J. E.; Johnson, J. C. et al. (1995): Effects of stress management on clinical outcomes in rheumatoid arthritis.

## Literaturverzeichnis

In: *Arthritis and rheumatism* 38 (12), S. 1807–1818.

Patki, Gaurav; Solanki, Naimesh; Atrooz, Fatin; Allam, Farida; Salim, Samina (2013): Depression, anxiety-like behavior and memory impairment are associated with increased oxidative stress and inflammation in a rat model of social stress. In: *Brain research* 1539, S. 73–86. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.09.033.

Pincus, T.; Callahan, L. F. (1993): Depression scales in rheumatoid arthritis: criterion contamination in interpretation of patient responses. In: *Patient education and counseling* 20 (2-3), S. 133–143.

Prevoo, M. L.; van 't Hof, M A; Kuper, H. H.; van Leeuwen, M A; van de Putte, L B; van Riel, P L (1995): Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and rheumatism* 38 (1), S. 44–48.

Prins, Jolanda; Olivier, Berend; Korte, S. Mechiel (2011): Triple reuptake inhibitors for treating subtypes of major depressive disorder: the monoamine hypothesis revisited. In: *Expert opinion on investigational drugs* 20 (8), S. 1107–1130. DOI: 10.1517/13543784.2011.594039.

Raison, Charles L.; Capuron, Lucile; Miller, Andrew H. (2006): Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. In: *Trends in immunology* 27 (1), S. 24–31. DOI: 10.1016/j.it.2005.11.006.

Raison, Charles L.; Lowry, Christopher A.; Rook, Graham A W (2010): Inflammation, sanitation, and consternation: loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms and the pathophysiology and treatment of major depression. In: *Archives of general psychiatry* 67 (12), S. 1211–1224. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.161.

Rathbun, Alan M.; Reed, George W.; Harrold, Leslie R. (2013): The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 52 (10), S. 1785–1794. DOI: 10.1093/rheumatology/kes356.

Rau, R.; Herborn, G. (1995): A modified version of Larsen's scoring method to assess radiologic changes in rheumatoid arthritis. In: *The Journal of rheumatology* 22 (10), S. 1976–1982.

## Literaturverzeichnis

Rau, R.; Wassenberg, S.; Herborn, G.; Stucki, G.; Gebler, A. (1998): A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. In: *The Journal of rheumatology* 25 (11), S. 2094–2107.

Reis, Rodrigo Siqueira; Hino, Adriano Akira Ferreira; Añez, Ciro Romélio Rodriguez (2010): Perceived stress scale: reliability and validity study in Brazil. In: *Journal of health psychology* 15 (1), S. 107–114. DOI: 10.1177/1359105309346343.

Remus, Jennifer L.; Dantzer, Robert (2016): Inflammation Models of Depression in Rodents: Relevance to Psychotropic Drug Discovery. In: *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. DOI: 10.1093/ijnp/pyw028.

Rendall, Michael S.; Weden, Margaret M.; Favreault, Melissa M.; Waldron, Hilary (2011): The protective effect of marriage for survival: a review and update. In: *Demography* 48 (2), S. 481–506. DOI: 10.1007/s13524-011-0032-5.

Rindfleisch, J. Adam; Muller, Daniel (2005): Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. In: *American family physician* 72 (6), S. 1037–1047.

Robards, James; Evandrou, Maria; Falkingham, Jane; Vlachantoni, Athina (2012): Marital status, health and mortality. In: *Maturitas* 73 (4), S. 295–299. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.08.007.

Roma, Izabela; de Almeida, Mariana Lourenço; Mansano, Naira da Silva; Viani, Gustavo Arruda; de Assis, Marcos Renato; Barbosa, Pedro Marco Karan (2014): Qualidade de vida de pacientes adultos e idosos com artrite reumatoide. In: *Revista brasileira de reumatologia* 54 (4), S. 279–286. DOI: 10.1016/j.rbr.2014.03.025.

Rudolf, Sebastian; Bermejo, Isaac; Schweiger, Ulrich; Hohagen, Fritz; Härter, Martin (2006): Diagnostik depressiver Störungen. In: *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 103, 23.06.2006 (25), S. 1754–1762.

Ruhé, H. G.; Mason, N. S.; Schene, A. H. (2007): Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. In: *Molecular psychiatry* 12 (4), S. 331–359. DOI: 10.1038/sj.mp.4001949.

Sakkas, Lazaros I.; Bogdanos, Dimitrios P.; Katsiari, Christina; Platsoucas, Chris D.

## Literaturverzeichnis

(2014): Anti-citrullinated peptides as autoantigens in rheumatoid arthritis-relevance to treatment. In: *Autoimmunity reviews* 13 (11), S. 1114–1120. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.012.

Sánchez, Gloris; Castro, Julio S.; Snih, Soham Al; Blanco, Luísa Pérez; Esteva, María H.; Macgregor, Ernesto García et al. (2007): Durability of treatment with methotrexate in Venezuelan patients with rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology international* 27 (6), S. 531–536. DOI: 10.1007/s00296-006-0261-x.

Sapolsky, R. M. (1999): Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. In: *Experimental gerontology* 34 (6), S. 721–732.

Saroux, Alain; Berthelot, Jean M.; Chalès, Gérard; Le Henaff, Catherine; Mary, Jean Y.; Thorel, Jean B. et al. (2002): Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and rheumatism* 47 (2), S. 155–165.

Schaub, Annette; Roth, Elisabeth; Goldmann, Ulrich (2013): Kognitiv-psychoedukative Therapie zur Bewältigung von Depressionen. Ein Therapiemanual. 2., aktualisierte und erw. Aufl. Göttingen: Hogrefe.

Schmaal, L.; Veltman, D. J.; van Erp, T G M; Sämann, P. G.; Frodl, T.; Jahanshad, N. et al. (2016): Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. In: *Molecular psychiatry* 21 (6), S. 806–812. DOI: 10.1038/mp.2015.69.

Scholz, Erika; Mestre-Ferrer, Anna; Daura, Xavier; García-Medel, Noel; Carrascal, Montserrat; James, Eddie A. et al. (2016): A comparative analysis of the peptide repertoires of HLA-DR molecules differentially associated to rheumatoid arthritis. In: *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.). DOI: 10.1002/art.39736.

Senna, Erika Rodrigues; De Barros, Ana Letícia P; Silva, Edvânia O.; Costa, Isabella F.; Pereira, Leonardo Victor B; Ciconelli, Rozana Mesquita; Ferraz, Marcos Bosi (2004): Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. In: *The Journal of rheumatology* 31 (3), S. 594–597.

Shaw, Anita T.; Gravallesse, Ellen M. (2016): Mediators of inflammation and bone remodeling in rheumatic disease. In: *Seminars in cell & developmental biology* 49, S. 2–10. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.10.013.

## Literaturverzeichnis

Sheehy, C.; Murphy, E.; Barry, M. (2006): Depression in rheumatoid arthritis--underscoring the problem. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 45 (11), S. 1325–1327. DOI: 10.1093/rheumatology/kel231.

Sheline, Y. I. (2000): 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. In: *Biological psychiatry* 48 (8), S. 791–800.

Shelton, R. C.; Claiborne, J.; Sidoryk-Wegrzynowicz, M.; Reddy, R.; Aschner, M.; Lewis, D. A.; Mirnics, K. (2011): Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. In: *Molecular psychiatry* 16 (7), S. 751–762. DOI: 10.1038/mp.2010.52.

Shor, Eran; Roelfs, David J.; Curreli, Misty; Clemow, Lynn; Burg, Matthew M.; Schwartz, Joseph E. (2012): Widowhood and mortality: a meta-analysis and meta-regression. In: *Demography* 49 (2), S. 575–606. DOI: 10.1007/s13524-012-0096-x.

Smolen, Josef S.; Aletaha, Daniel; McInnes, Iain B. (2016): Rheumatoid arthritis. In: *Lancet (London, England)*. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

Sohn, Dong Hyun; Sokolove, Jeremy; Sharpe, Orr; Erhart, Jennifer C.; Chandra, Piyanka E.; Lahey, Lauren J. et al. (2012): Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. In: *Arthritis research & therapy* 14 (1), S. R7. DOI: 10.1186/ar3555.

Sokka, T. (2003): Work disability in early rheumatoid arthritis. In: *Clinical and experimental rheumatology* 21 (5 Suppl 31), S. S71-4.

Sokka, T.; Kautiainen, H.; Möttönen, T.; Hannonen, P. (1999): Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. In: *The Journal of rheumatology* 26 (8), S. 1681–1685.

Sokka, Tuulikki; Kautiainen, Hannu; Pincus, Theodore; Verstappen, Suzanne M M; Aggarwal, Amita; Alten, Rieke et al. (2010): Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. In: *Arthritis research & therapy* 12 (2), S. R42. DOI: 10.1186/ar2951.

Stastny, P.; Ball, E. J.; Khan, M. A.; Olsen, N. J.; Pincus, T.; Gao, X. (1988): HLA-DR4 and

## Literaturverzeichnis

other genetic markers in rheumatoid arthritis. In: *British journal of rheumatology* 27 Suppl 2, S. 132–138.

Stewart, Jesse C.; Rand, Kevin L.; Muldoon, Matthew F.; Kamarck, Thomas W. (2009): A prospective evaluation of the directionality of the depression-inflammation relationship. In: *Brain, behavior, and immunity* 23 (7), S. 936–944. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.04.011.

Strating, Mathilde M H; Suurmeijer, Theo P B M; van Schuur, Wijbrandt H (2006): Disability, social support, and distress in rheumatoid arthritis: results from a thirteen-year prospective study. In: *Arthritis and rheumatism* 55 (5), S. 736–744. DOI: 10.1002/art.22231.

Straub, R. H.; Cutolo, M. (2001): Involvement of the hypothalamic--pituitary--adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. In: *Arthritis and rheumatism* 44 (3), S. 493–507. DOI: 10.1002/1529-0131(200103)44:3<493::AID-ANR95>3.0.CO;2-U.

Tan, Teck C.; Gao, Xiao; Thong, Bernard Y-H; Leong, Khai P.; Lian, Tsui Y.; Law, Weng G. et al. (2016): Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort. In: *International journal of rheumatic diseases*. DOI: 10.1111/1756-185X.12861.

Tang, Ming-Ming; Lin, Wen-Juan; Pan, Yu-Qin; Guan, Xi-Ting; Li, Ying-Cong (2016): Hippocampal neurogenesis dysfunction linked to depressive-like behaviors in a neuroinflammation induced model of depression. In: *Physiology & behavior* 161, S. 166–173. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.04.034.

Thompson, Renee J.; Mata, Jutta; Jaeggi, Susanne M.; Buschkuehl, Martin; Jonides, John; Gotlib, Ian H. (2012): The everyday emotional experience of adults with major depressive disorder: Examining emotional instability, inertia, and reactivity. In: *Journal of abnormal psychology* 121 (4), S. 819–829. DOI: 10.1037/a0027978.

Tsang, Adley; Korff, Michael von; Lee, Sing; Alonso, Jordi; Karam, Elie; Angermeyer, Matthias C. et al. (2008): Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. In: *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 9 (10), S. 883–891. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.05.005.

Turesson, Carl (2016): Comorbidity in rheumatoid arthritis. In: *Swiss medical weekly* 146,

## Literaturverzeichnis

S. w14290. DOI: 10.4414/smw.2016.14290.

Turkcapar, Nuran; Demir, Ozgur; Atli, Teslime; Kopuk, Murat; Turgay, Murat; Kinikli, Gulay; Duman, Murat (2006): Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. In: Archives of gerontology and geriatrics 42 (2), S. 225–231. DOI: 10.1016/j.archger.2005.07.003.

Uhlig, Till; Moe, Rikke H.; Kvien, Tore K. (2014): The burden of disease in rheumatoid arthritis. In: PharmacoEconomics 32 (9), S. 841–851. DOI: 10.1007/s40273-014-0174-6.

Valkanova, Vyara; Ebmeier, Klaus P.; Allan, Charlotte L. (2013): CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. In: Journal of affective disorders 150 (3), S. 736–744. DOI: 10.1016/j.jad.2013.06.004.

van den Biggelaar, Anita H J; Gussekloo, Jacobijn; de Craen, Anton J M; Frölich, Marijke; Stek, Max L.; van der Mast, Roos C; Westendorp, Rudi G J (2007): Inflammation and interleukin-1 signaling network contribute to depressive symptoms but not cognitive decline in old age. In: Experimental gerontology 42 (7), S. 693–701. DOI: 10.1016/j.exger.2007.01.011.

van den Hoek, J; Boshuizen, H. C.; Roorda, L. D.; Tjhuis, G. J.; Nurmohamed, M. T.; Dekker, J.; van den Bos, G A M (2015): Somatic comorbidities and comorbid depression are associated with mortality in patients with rheumatoid arthritis: A 14-year prospective cohort study. In: Arthritis care & research. DOI: 10.1002/acr.22812.

van den Hoek, J; Roorda, L. D.; Boshuizen, H. C.; van Hees, J.; Rupp, I.; Tjhuis, G. J. et al. (2013): Long-term physical functioning and its association with somatic comorbidity and comorbid depression in patients with established rheumatoid arthritis: a longitudinal study. In: Arthritis care & research 65 (7), S. 1157–1165. DOI: 10.1002/acr.21950.

van der Heijde, D M; van't Hof, M A; van Riel, P L; van Leeuwen, M A; van Rijswijk, M H; van de Putte, L B (1992): Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. In: Annals of the rheumatic diseases 51 (2), S. 177–181.

van der Heijde, Désirée; van der Helm-van Mil, Annette H M; Aletaha, Daniel; Bingham, Clifton O.; Burmester, Gerd R.; Dougados, Maxime et al. (2013): EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria.

## Literaturverzeichnis

In: *Annals of the rheumatic diseases* 72 (4), S. 479–481. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202779.

van der Woude, Diane; Catrina, Anca I. (2015): HLA and anti-citrullinated protein antibodies: Building blocks in RA. In: *Best practice & research. Clinical rheumatology* 29 (6), S. 692–705. DOI: 10.1016/j.berh.2016.02.006.

VanDyke, Melanie M.; Parker, Jerry C.; Smarr, Karen L.; Hewett, James E.; Johnson, Gail E.; Slaughter, James R.; Walker, Sara E. (2004): Anxiety in rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and rheumatism* 51 (3), S. 408–412. DOI: 10.1002/art.20474.

Vangeli, Eleni; Bakhshi, Savita; Baker, Anna; Fisher, Abigail; Bucknor, Delaney; Mrowietz, Ulrich et al. (2015): A Systematic Review of Factors Associated with Non-Adherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. In: *Advances in therapy* 32 (11), S. 983–1028. DOI: 10.1007/s12325-015-0256-7.

Vilhjalmsson, R. (1993): Life stress, social support and clinical depression: a reanalysis of the literature. In: *Social science & medicine* (1982) 37 (3), S. 331–342.

Voinov, Boris; Richie, William D.; Bailey, Rahn K. (2013): Depression and chronic diseases: it is time for a synergistic mental health and primary care approach. In: *The primary care companion for CNS disorders* 15 (2). DOI: 10.4088/PCC.12r01468.

Vriezekolk, Johanna E.; van Lankveld, Wim G J M; Geenen, Rinie; van den Ende, Cornelia H M (2011): Longitudinal association between coping and psychological distress in rheumatoid arthritis: a systematic review. In: *Annals of the rheumatic diseases* 70 (7), S. 1243–1250. DOI: 10.1136/ard.2010.143271.

Wang, Hong; Warner-Schmidt, Jennifer; Varela, Santiago; Enikolopov, Grigori; Greengard, Paul; Flajolet, Marc (2015): Norbin ablation results in defective adult hippocampal neurogenesis and depressive-like behavior in mice. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112 (31), S. 9745–9750. DOI: 10.1073/pnas.1510291112.

Ward, M. M.; Leigh, J. P. (1993): Marital status and the progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and rheumatism* 36 (5), S. 581–588.

Wells, G.; Becker, J-C; Teng, J.; Dougados, M.; Schiff, M.; Smolen, J. et al. (2009):

## Literaturverzeichnis

Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. In: *Annals of the rheumatic diseases* 68 (6), S. 954–960. DOI: 10.1136/ard.2007.084459.

Wevers-de Boer, Kirsten; Visser, Karen; Heimans, Lotte; Runday, H. Karel; Molenaar, Esmeralda; Groenendaal, J Hans L M et al. (2012): Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). In: *Annals of the rheumatic diseases* 71 (9), S. 1472–1477. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200736.

Weyer, Geerd (2005): *Internationale Skalen für Psychiatrie*. 5., vollständig überarb. und erw. Aufl. Göttingen: Beltz Test.

Williams, J. B. (2001): Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. In: *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 251 Suppl 2, S. II6-12.

Wright, G. E.; Parker, J. C.; Smarr, K. L.; Johnson, J. C.; Hewett, J. E.; Walker, S. E. (1998): Age, depressive symptoms, and rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and rheumatism* 41 (2), S. 298–305. DOI: 10.1002/1529-0131(199802)41:2<298::AID-ART14>3.0.CO;2-G.

Yannis Alamanosa, Alexandros A. Drosos (Available online 2004): Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Department of Hygiene and Epidemiology, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece; Rheumatology Clinic, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, 45110 Ioannina, Greece. [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).

Yvette, I.; Sheline, MD (2011): Depression and the Hippocampus: Cause or Effect. In: *Biological psychiatry* (Volumen 70 (4)), S. 373–380.

Zautra, Alex J.; Fasman, Robert; Parish, Brendt P.; Davis, Mary C. (2007): Daily fatigue in women with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. In: *Pain* 128 (1-2), S. 128–135. DOI: 10.1016/j.pain.2006.09.004.

## Abbildungsverzeichnis

### 7. **Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1: Vergleich Depressionsfragebögen BDI und HDRS
- Abb. 2: Vergleich Depressionsfragebögen BDI und MADRS
- Abb. 3: Vergleich Erkrankungsdauer zwischen RA – Patienten mit mild, moderat und schwer depressiven Verstimmungen
- Abb. 4: Vergleich DAS 28 zwischen RA – Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen
- Abb. 5: Vergleich CRP zwischen RA – Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen
- Abb. 6: Vergleich CRP < 5mg / l zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen
- Abb. 7: Korrelation zwischen BDI und CRP (RA – Patienten)
- Abb. 8: Vergleich Prednisoloneinnahme zwischen RA - Patienten mit mild depressiven und moderat depressiven Verstimmungen
- Abb. 9: Vergleich Schmerzen zwischen RA – Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen
- Abb. 10: Vergleich Stress zwischen RA – Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen
- Abb. 11: Vergleich Fatigue zwischen RA – Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen
- Abb. 12: Vergleich psychische Lebensqualität der RA - Patienten
- Abb. 13: Vergleich körperliche Lebensqualität der RA - Patienten
- Abb. 14: Vergleich Angst als Eigenschaft der RA - Patienten
- Abb. 15: Vergleich Angst als Zustand der RA - Patienten
- Abb. 16: Vergleich Stress zwischen RA - Patienten mit mild depressiven und moderat depressiven Verstimmungen
- Abb. 17: Vergleich Fatigue zwischen Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen
- Abb. 18: Vergleich psychische Lebensqualität zwischen Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 19: Vergleich Angst als Zustand zwischen Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen
- Abb. 20: Vergleich Angst als Eigenschaft zwischen Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen
- Abb. 21: Vergleich körperliche Lebensqualität der OA - und RA - Patienten
- Abb. 22: Korrelation zwischen BDI und Angst als Eigenschaft (TRAIT)
- Abb. 23: Vergleich sozialer Status von brasilianischen und deutschen RA - Patienten
- Abb. 24: Vergleich Familie zwischen deutschen und brasilianische RA - Patienten
- Abb. 25: Vergleich CRP zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten
- Abb. 26: Vergleich HAQ zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten
- Abb. 27: Vergleich medikamentöser Therapie zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten
- Abb. 28: Vergleich BDI zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten
- Abb. 29: Vergleich PSK zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten
- Abb. 30: Vergleich Schmerzen zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten

## Tabellenverzeichnis

### 8. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Soziale Determinanten und Erkrankungsdauer der deutschen RA - Patienten
- Tabelle 2: Sozialer Status der deutschen RA – Patienten
- Tabelle 3: Erwerbstätigkeit und Familie der deutschen RA - Patienten
- Tabelle 4: Soziale Determinanten der OA - Patienten
- Tabelle 5: Vergleich sozialer Status zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen
- Tabelle 6: Vergleich Erkrankungsdauer zwischen RA - Patienten mit mild depressiven und moderat depressiven Verstimmungen
- Tabelle 7: Unterschiede bei DAS 28 zwischen erwerbstätigen und nicht erwerbstätigen RA - Patienten
- Tabelle 8: Vergleich HAQ zwischen erwerbstätigen und nicht erwerbstätigen RA - Patienten
- Tabelle 9: Charakteristik der klinischen und laborchemischen Parameter
- Tabelle 10: Vergleich HAQ zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen
- Tabelle 11: Vergleich DAS 28 zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen
- Tabelle 12: Vergleich CRP zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen
- Tabelle 13: Vergleich CRP < 5 mg / l zwischen Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen
- Tabelle 14: Charakteristik der medikamentösen Therapie bei RA – Patienten
- Tabelle 15: Vergleich bei Einnahme von Prednisolon zwischen RA - Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen (HDRS)
- Tabelle 16: Vergleich bei Einnahme von Prednisolon zwischen RA - Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen
- Tabelle 17: Charakteristik der medikamentösen Therapie bei OA – Patienten
- Tabelle 18: Charakteristik der psychologischen Marker bei deutschen RA - Patienten
- Tabelle 19: Vergleich psychologischer Marker zwischen RA - Patienten mit und ohne

## Tabellenverzeichnis

- depressiven Verstimmungen
- Tabelle 20: Vergleich psychologischer Marker zwischen RA - Patienten mit mild und moderat depressiven Verstimmungen
- Tabelle 21: Korrelation zwischen BDI und psychologischen Faktoren (mit depressiven Verstimmungen)
- Tabelle 22: Korrelation zwischen BDI und psychologischen Faktoren (mit mild depressiven Verstimmungen)
- Tabelle 23: Korrelation zwischen BDI und psychologischen Faktoren (mit moderat depressiven Verstimmungen)
- Tabelle 24: Soziale Determinanten und Erkrankungsdauer der brasilianischen RA - Patienten
- Tabelle 25: Sozialer Status der brasilianischen RA - Patienten
- Tabelle 26: Vergleich sozialer Status zwischen deutschen und brasilianischen Patienten
- Tabelle 27: Familienstatus und Erwerbstätigkeit der brasilianischen RA - Patienten
- Tabelle 28: Vergleich Familie zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten
- Tabelle 29: Klinische und laborchemische Parameter der brasilianischen RA - Patienten
- Tabelle 30: Vergleich CRP und HAQ der deutschen und brasilianischen RA - Patienten
- Tabelle 31: Medikamentöse Therapie der brasilianischen RA - Patienten
- Tabelle 32: Psychologische Marker, Schmerzen und Lebensqualität der brasilianischen RA - Patienten
- Tabelle 33: Unterschiede bei psychologischer Faktoren zwischen deutschen und brasilianischen RA - Patienten
- Tabelle 34: Vergleich psychologischer Faktoren, Lebenqualität und Krankheitsaktivität zwischen RA – Patienten mit und ohne depressiven Verstimmungen (BR)
- Tabelle 35: Vergleich psychologischer Parameter und Krankheitsaktivität bei RA - Patienten mit mild depressiven und schwer depressiven Verstimmungen (BR)
- Tabelle 36: Korrelation zwischen BDI und psychologischen Faktoren bei RA- Patienten mit depressiven Verstimmungen (BR)
- Tabelle 37: Korrelation zwischen BDI und psychologischen Faktoren bei RA - Patienten mit moderat depressiven Verstimmungen (BR)
- Tabelle 38: Korrelation zwischen BDI und psychologischen Faktoren bei RA - Patienten mit schwer depressiven Verstimmungen (BR)

## Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

### Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmung des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

\_\_\_\_\_ Datum

\_\_\_\_\_ Unterschrift

## Danksagung

### Danksagung

Für die Möglichkeit in der Abteilung Innere Medizin/ Rheumatologie der Universität Leipzig zu promovieren möchte ich mich bei dem Direktor der Klinik, Prof. Dr. med. J. Mössner, herzlichst bedanken. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. C. Baerwald für die Bereitstellung der Thematik sowie die Betreuung meiner Arbeit.

Mein besonderer großer Dank gebührt meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. O. Seifert für die zahlreichen Möglichkeiten zu Kongressen zu fahren und Vorträge sowie Poster zu präsentieren. Durch Sie habe ich meine Interesse an der Forschung im Bereich Rheumatologie/Immunologie entdeckt. Vielen Dank für ihre Geduld, das Vertrauen in mich, selbstständig zu arbeiten und andere Studien mitzubetreuen.

Ein weiterer Dank geht an Professor Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro, mein Betreuer in Brasilien. Mit seiner Hilfe war es möglich, dieses gemeinsame Projekt zwischen Deutschland und Brasilien durchzuführen.

Für die statistische Beratung und Unterstützung bei zahlreichen Fragen, möchte ich mich ganz besonders bei Christian Andrä und Torsten Blass bedanken und bei den Mitarbeitern des IMISE (Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie) bedanken. Vielen Dank auch an Prof. Dr. Hinz, der mir stets meine Fragen zu den Fragebögen beantwortete und mir auch bei der Auswertung zur Seite stand.

Ein weiterer Dank geht an die Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Leipzig, die mir bei der Auswahl der Depressionsfragebögen eine große Hilfe waren.

Bei meinen Eltern Dr. Daniela Morf und Andreas Morf möchte ich mich ganz besonders bedanken, da sie mich stets in jeder Hinsicht bei der Realisierung meiner Pläne unterstützt haben und bei Fragen oder Zweifel immer für mich da waren.

Ein ganz besonderer Dank auch an meine Freundin Noura Khoder, die das ganze Medizinstudium für mich da war und mich in Bezug auf meine Promotionsarbeit stets motiviert hat.

## Lebenslauf

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 25.07.1988  
Geburtsort: Leipzig  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch

### Schulische Ausbildung:

1996-1999 Grundschule (Adelsdorf)  
1999-2008 Gymnasium (Marie-Therese Gymnasium, Erlangen)  
01/2006-08/2006 Gymnasium (Nautico, Cadiz, Spanien)  
2008 Abitur

### Universitäre Ausbildung:

10/2009-04/2016 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig  
04/2013-07/2013 Austauschsemester an der Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) in Rio de Janeiro, Brasilien  
2015 Praktisches Jahr, 1. Tertial Rheumatologie, Universität Leipzig, Leipzig  
09/2015-12/2015 Praktisches Jahr 2. Tertial Allgemeinmedizin im Gesundheitszentrum morro da formiga in Rio de Janeiro, Brasilien  
01/2016-04/2016 Praktisches Jahr 3. Tertial Chirurgie am Hospital General Manuel Gonzalez (GEA) in Mexiko City, Mexiko

### Klinische Tätigkeit:

2009 Pflegepraktikum im Krankenhaus Ceracom, Villahermosa, Tabasco, Mexiko  
2009 Pflegepraktikum in der Kinder und Jugendklinik Erlangen

## Lebenslauf

2011	Pflegepraktikum im Krankenhaus Hospital General, Morelia, Mexiko
2012	Famulatur Gynäkologie, Hospital CASA A.C., San Miguel de Allende, Mexiko
2012	Famulatur Onkologie, Hospital Juarez, Mexiko City, Mexiko
2012	Famulatur Allgemeinarztpraxis, IMSS, Santiago Undameo, Mexiko
2013	Famulatur Hämatologie, Hospital Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, Brasilien
2013	Famulatur Palliativmedizin, Hospital Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, Brasilien
2014	Famulatur im Immundefektzentrum (Jeffrey Modell Foundation) Leipzig, Klinikum Sankt Georg, Leipzig
2014	Teilnahme am Tropenmedizinlehrgang Leipzig
2014	Observership Program Transplantationsmedizin, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio
seit 09/2016	Assistenzärztin für Rheumatologie, Uniklinikum Erlangen, Erlangen

## Berufliche Erfahrungen:

2005	Bereitschaftsdienst beim Roten Kreuz, Erlangen
2006-2008	Leiterin des Jugendrotkreuzes, Adelsdorf
2009-2010	Studentische Hilfskraft im Verein zur sozialen Rehabilitation von Abhängigkeitskranken e.V. Leipzig
2010-2013	Studentische Hilfskraft im St. Elisabeth Krankenhaus, Leipzig
2013-2014	Ehrenamtliche Mitarbeiterin im Hospiz Advena, Leipzig
2014-2016	Ärztliche Assistenz-Kassenärztlicher Notdienst, ASB - Leipzig, Leipzig